

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 baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for multipel sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	1. december 2016	Version: 4.1 Dok.nr: 266306 Offentliggjort: december 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	7
8 Adherence	17
9 Håndtering af lægemidlerne	17
10 Værdier og præferencer.....	17
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	18
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	28
13 Kriterier for igangsætning af behandling	29
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	29
15 Kriterier for skift af behandling	29
16 Kriterier for seponering af behandling.....	30
17 Algoritme.....	31
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	31
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	32
20 Bilagsoversigt.....	32
21 Referencer	33
22 Fagudvalgets sammensætning.....	39
23 Ændringslog	39
Bilag 1 – Kliniske spørgsmål og PICO'er.....	40
Bilag 2 - Søgestreng.....	43
Bilag 3 - Resultater på kritiske effektmål	45

1 Formål

Formålet med RADS' behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS' baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

RADS' anbefalinger er baseret på vurderingen af lægemidternes indbyrdes effekt og bivirkninger, deres anvendelighed i forbindelse med graviditet, samt risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer.

- Anvend det rekommanderede af de to ligestillede lægemidler, dimethylfumarat og teriflunomid, til kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og som anvender antikonception, samt til mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og til kvinder og mænd med RRMS med betydende bivirkninger på et af 1. linje injektionsmidlerne
- Anvend dimethylfumarat til kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og som fortsat anvender antikonception.¹
- Anvend det rekommanderede af de seks ligestillede lægemidler, glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl., glatirameracetat s.c. 40 mg x 3 ugtl., IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl., IFN beta-1a s.c. 22/44 mikrog. x 3 ugtl. eller pegIFN beta-1a s.c. 125 mikrog. hver 2. uge til kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og som ikke anvender antikonception og til kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke længere anvender antikonception, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linjelægemiddel.
- Anvend natalizumab til kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og som er JC-virus antistofnegative og til mænd og kvinder med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linjebehandling og som er JC-virus antistofnegative.
- Anvend fingolimod til kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og som er JC-virus antistofpositive og til mænd og kvinder med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linjebehandling og som er JC-virus antistofpositive.
- Anvend teriflunomid til kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet og som anvender antikonception, samt til mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet.
- Anvend det rekommanderede af de fem ligestillede lægemidler, glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl., glatirameracetat s.c. 40 mg x 3 ugtl., IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 22/44 mikrog. x 3 ugtl. til kvinder med CIS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception og til kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet og som ikke anvender antikonception og til kvinder med CIS, som ikke længere anvender antikonception, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linjelægemiddel.

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

3 Forkortelser

EDSS	Expanded Disability Status Scale
CIS	Klinisk Isoleret Syndrom
IFN beta	Interferon beta
JCV	John Cunningham Virus
MS	Multipel Sklerose
NAbs	Neutraliserende antistoffer
PML	Progressiv Multifokal Leukoencephalopati
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SPMS	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

4 Baggrund

4.1 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. CIS-patienter opfylder ikke de diagnostiske kriterier for MS, idet der mangler tidsmæssig udbredning af tilstanden (spredning i tid). Et udførligt udredningsprogram udelukker mulige differentialdiagnoser og tilstanden betragtes herefter som et muligt første attack i MS. Ikke alle patienter debuterer med CIS, idet nogle patienter opfylder de diagnostiske kriterier for attackvis MS ved den første demyeliniserende episode. Kun patienter med CIS, som opfylder behandlingskriterierne (afsnit 13) behandles efter første attack.

Op til 50 % af CIS patienter progredierer (får klinisk nyt attack, eller får påvist nye læsioner ved opfølgende MR-scanning) i løbet af de første 2 år til et attackvist (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 sygdomsforværring. De fleste patienter med RRMS overgår efter en årrække til den sekundære progressive fase (SPMS), hvor patienten, uafhængigt af attacker, har progression af sygdomsmanifestationerne. Lidt populært sagt er der dog ikke to skleroseforløb, der er ens. Der er således betydelige forskelle i debutalder, attackhyppighed, debutsymptomer og deres sværhedsgrad.

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. Dette notat fokuserer på den sygdomsmodificerende behandling af CIS og RRMS. Der er ingen markedsførte behandlinger til PPMS.

4.2 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 skønnes, at fordelingen mellem CIS- og RRMS-diagnoser er ca. 1:5. Det totale antal patienter med MS i Danmark er ca. 12.500 (2). Ca. 5.000 skønnes at være i sygdomsmodificerende behandling.

5 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)

RADS har vurderet følgende lægemidler og har i denne sammenhæng ikke anbefalet brug uden for de godkendte indikationer.

Lægemidler		Godkendte indikationer	
Regime	ATC-kode	CIS	RRMS
alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12	L04AA34		X
daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge	L04AC01		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 med gennemsnitlig sygdomsaktivitet. 1. linje behandling af RRMS med særlig høj sygdomsaktivitet.
glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl. eller 40 mg x 3 ugtl.	L03AX13	X	X
interferon beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl. eller 22 mikrog eller 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.	L03AB07	X	X
interferon beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag (markedsføres i to forskellige devices)	L03AB08	X	X
natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge	L04AA23		X 2. linje behandling af RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet. 1. linje behandling af RRMS med særlig høj sygdomsaktivitet.
peg-interferon beta -1a 125 mikrog s.c. hver 2. uge	L03AB13		X
teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.	L04AA31	X	X

Også mitoxantron er godkendt til sygdomsmodificerende behandling af MS. Der er dog udbredt enighed om, at lægemidlet er obsolet til behandling af de stadier af sygdommen, som dette notat omhandler. Mitoxantron beskrives derfor ikke yderligere.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

RADS har i denne forbindelse arbejdet med følgende kliniske spørgsmål

- Hvilke argumenter kan tale imod at sidestille de præparater, der er godkendt til CIS?
- Hvilke argumenter kan tale imod at sidestille de præparater, der er godkendt til RRMS?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Se venligst bilag 1 for de respektive interventioner og komparatorer.

Population 1

- Kvinder og mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

Kritiske effekt-/bivirkningsmål for kvinder og mænd med CIS i 1. linje

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

Population 2

- Kvinder og mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

Population 3

- Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

Population 4

- Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling

Population 5

- Kvinder og mænd med RRMS, som har betydelige bivirkninger på 1. linje behandling

Kritiske effekt-/bivirkningsmål for kvinder og mænd med CIS med sygdomsaktivitet og samtlige RRMS-populationer

- Vedvarende sygdomsforværring (akkumulerede vedvarende deficits)
- Årlig attackrate
- Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer
- Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger

Rationaler for valg af de kritiske effekt-/bivirkningsmål

Vedvarende sygdomsforværring

Behandlingsmålet ved behandling af patienter med RRMS er at forebygge udvikling til progressiv sygdom. 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 overlevelsestatistiske analyser, hvor den enkelte deltager censoreres 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 højere 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 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.

Årlig attackrate

Den årlige attackrate er også et kritisk effektmål, idet det for de sygdomsramte er den væsentligste sygdomsmanifestation initialt i forløbet. Attackraten er svagt associeret til vedvarende forværring (3). Den langsigtede effekt af reduktion af attackraten med immunmodulerende behandling er ikke undersøgt i randomiserede studier for nogen af de anvendte behandlinger.

Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer

Forekomsten af neutraliserende antistoffer (NABs), specielt i høj koncentration har vist en klar negativ effekt på attackrater (4,5).

Også i det mere langsigtede perspektiv har neutraliserende antistoffer betydning. Det er således påvist, at NABs efter ophør med behandling fortsat har en neutraliserende effekt på kroppens endogene IFN-beta, og at denne neutralisering er associeret med både nedsat aktivitet af sygdomsdæmpende cytokiner og en øget forekomst af patienter med behov for 2. linje behandling (6,7). Øvrige langtidseffekter af NABs som følge af hæmningen af endogent IFN-beta er ukendte, da der endnu ikke foreligger relevante studier heraf.

Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger

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 lægemidlernes 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.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er foretaget systematiske litteratursøgninger efter relevante randomiserede, kontrollerede sammenlignende undersøgelser og netværksmetaanalyser af de omhandlede lægemidler, publiceret efter peer-review frem til 1. marts 2015. Se venligst bilag 2 for søgestreng. Derudover er der inddraget placebo-kontrollerede studier. Til beskrivelserne af lægemidlernes bivirkninger har RADS desuden inddraget ikke-randomiserede studier. Til beskrivelserne af lægemidlernes egnethed i forbindelse med konception og graviditet har RADS anvendt SPC'er og et nyt systematisk review.

Søgning vedr. daclizumab er udført pr. 7. juli 2016 (se bilag 2).

7 Effekt og bivirkninger

7.1 Overordnet vurdering af evidensens omfang og kvalitet

Der foreligger ikke længerevarende klinisk kontrollerede, randomiserede studier af de enkelte sklerosebehandlinger ud over 3 år. Derudover er der kun meget få direkte sammenligninger af de vurderede lægemidler. Endelig er effekten af skift mellem præparaterne kun i enkelte tilfælde undersøgt i randomiserede studier.

Populationerne i de foreliggende studier 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 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. Endvidere er der forskel på angrebsdefinitionerne i studierne imellem. Desuden har langt de fleste patienter i studierne RRMS, men i enkelte studier er der inkluderet en lille gruppe SPMS-patienter med angreb. En svaghed ved mange af studierne er den manglende blinding, som introducerer en betydelig bias. Alt i alt betyder disse faktorer, at langt hovedparten af RCT'erne er nedgraderet til enten et moderat eller lavt evidensniveau.

7.2 Effekt og bivirkninger

I det følgende præsenteres RADS' vurdering af lægemidlernes indbyrdes effekt/bivirkningsforhold inden for de enkelte patientgrupper, RRMS og CIS.

Vurderingerne følges af en kort gennemgang af den relevante dokumentation og en angivelse af RADS' vurdering af evidensens kvalitet.

Se venligst tabellerne i bilag 3 for de konkrete resultater på de valgte outcomes.

7.2.1 Effekt og bivirkninger vedr. RRMS

Indbyrdes vurdering af effekten af 1. linje lægemidlerne

RADS vurderer, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle på effekten af dimethylfumarat, glatirameracetat, interferonerne og teriflunomid til behandling af RRMS (lavt evidensniveau).

Placebo-kontrollerede studier har kun haft relativ kort varighed, typisk 2 år, og effekten på forværring af permanente neurologiske deficit kan derfor ikke vurderes sikkert udover 2 år. Der er ingen markante forskelle på effekten af 1. linje præparaterne, hvad angår 2-års forværring af permanente neurologiske deficit. Det skal dog bemærkes, at kun teriflunomid i to placebo-kontrollerede kliniske trials har vist signifikant positiv effekt over for placebo på 2-års forværring af permanente neurologiske deficit. RADS' vurdering beror således primært på indirekte sammenligning af resultaterne fra de placebo-kontrollerede studier vedr. årlige angrebsrater. De relative risikoreduktioner på de årlige angrebsrater (se figur 1 i bilag 3) ved sammenligning med placebo er ikke ens på tværs af lægemidlerne og kan opfattes som tegn på effektmæssige forskelle. Enkelte netværksmetaanalyser når også frem til, at der er forskel på lægemidlernes angrebsreducerende egenskaber. RADS vurderer dog, at grundlaget er for spinkelt til at differentiere mellem effekten af lægemidlerne. Den effektmæssige ligestilling er i overensstemmelse med den kliniske erfaring.

Der er i enkelte head-to-head sammenligninger set statistisk signifikante forskelle på angrebsrater, men grundet den lave kvalitet af disse studier, den manglende konsistens på tværs af studierne og den manglende undersøgelse af påvirkning af vedvarende sygdomsforværring på langt sigt vurderer RADS, at fundene ikke er af afgørende klinisk betydning.

Indbyrdes vurdering af bivirkningerne af de orale 1. linje lægemidler

Det er RADS' vurdering, at der ikke er forskel på bivirkningsbyrden mellem teriflunomid og dimethylfumarat, om end de respektive bivirkningsprofiler er forskellige (lavt evidensniveau).

Indbyrdes vurdering af bivirkningerne af injektionslægemidlerne til 1. linje

Selvom de specifikke bivirkninger varierer mellem de forskellige interferoner, vurderes den samlede bivirkningsbyrde at være på samme niveau. I direkte sammenligninger mellem glatirameracetat og INF ses ingen forskelle i andelen, der ophører med studiemedicin pga. bivirkninger. Selvom der er forskel på de specifikke bivirkninger mellem interferonerne på den ene side og glatirameracetat på den anden, er det RADS' vurdering, at bivirkningsbyrden er af samme størrelsesorden (lavt evidensniveau).

Vurdering af bivirkningerne af de orale 1. linje lægemidler vs. Injektionslægemidlerne til 1. linje

RADS vurderer, at der er klinisk betydende forskel på bivirkningsbyrden mellem de orale lægemidler og injektionsmidlerne (lavt evidensniveau).

For teriflunomids vedkommende er der i et head-to-head studie dokumenteret en klinisk betydende reduktion i andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger vs IFN beta-1a s.c. I en post-hoc sammenligning af dimethylfumarat og glatirameracetat kunne samme forskel ikke findes. Der er dog både dokumentation og klinisk erfaring for, at en væsentlig procentdel af patienterne oplever betydende influenzalignende symptomer og/eller injektionsbivirkninger som umuliggør langvarig behandling ved behandling med interferon eller glatirameracetat. Det er desuden en ny men udbredt klinisk erfaring, at patienter der er skiftet fra interferonbehandling til et af de nye orale lægemidler, oplever en betydende bedring af deres træthed og generaliserede sygdomsfornemmelse – tilstande, der førhen har været tolket som symptomer på sygdommen, men som formentlig afspejler de influenzalignende bivirkninger. Derfor finder RADS det rimeligt at antage, at den dokumenterede forskel mellem teriflunomid og IFN beta-1a s.c. kan ekstrapoleres til at gælde begge de orale 1. linje lægemidler. Det er desuden klinisk erfaring, at de daglige injektioner med glatirameracetat, hos mange i længere tids behandling, vanskeliggøres af lokale injektions-bivirkninger.

Vurdering af effekten af 1. linje lægemidlerne vs 2. linje lægemidlerne

Effekt mæssigt vurderes der at være klinisk betydende forskel mellem interferonerne, glatirameracetat, dimethylfumarat og teriflunomid på den ene side og alemtuzumab, daclizumab, fingolimod og natalizumab på den anden side (moderat evidensniveau).

Forskellen er dokumenteret for alemtuzumab vs IFN beta-1a s.c. på både attackrater og den vedvarende sygdomsforværring, og for fingolimod vs IFN beta-1a i.m. på årlige attackrater. For daclizumab er der ligeledes dokumenteret forskel versus IFN beta-1a på årlig attackrate. Hvad angår vedvarende sygdomsforværring så man i DECIDE-studiet ikke signifikant forskel på 12 ugers bekræftet forværring, mens der i en post-hoc analyse fandtes signifikant forskel på 24-ugers bekræftet forværring (jf. SPC for Zinbryta). Disse forskelle vurderes at kunne ekstrapoleres til natalizumab, som ikke er sammenlignet direkte med andre lægemidler. Vurderingen bestyrkes af EMA's indikationer, af de markante forskelle på de relative risikoreduktioner der er set i placebo-kontrollerede studier af natalizumab og af den kliniske erfaring.

Indbyrdes vurdering af effekten af 2. linje lægemidlerne

Inden for gruppen af 2. linje lægemidler er det RADS' vurdering, at effekten er på samme niveau (lavt evidensniveau).

Der er ikke foretaget direkte sammenlignende studier mellem 2. linje præparaterne, hvorfor vurderingen af deres indbyrdes effektforhold alene er baseret på indirekte sammenligning og klinisk erfaring. De relative risikoreduktioner på de årlige attackrater (se figur 1 i bilag 3) ved sammenligning med placebo er ikke ens på tværs af lægemidlerne og kan opfattes som tegn på effektmæssige forskelle. RADS vurderer dog, at grundlaget er for spinkelt til at differentiere mellem effekten af lægemidlerne.

Vurdering af bivirkningerne af 1. linje lægemidlerne vs 2. linje lægemidlerne

For 2. linje lægemidlerne følges den højere effekt af en bivirkningsprofil, som generelt er mere alvorlig end 1. linje lægemidlers. Dette er også grunden til, at flere af dem ikke er godkendt til gængs 1. linje behandling.

Indbyrdes vurdering af bivirkningerne af 2. linje lægemidlerne

Alemtuzumab og daclizumab vurderes som værende de mest bivirkningstunge pga. risikoen for hyppige og potentielt alvorlige bivirkninger. Natalizumab vurderes at medføre færre alvorlige bivirkninger end fingolimod hos JC virus antistofnegative patienter, hvorimod fingolimod har en klar sikkerhedsmæssig fordel frem for natalizumab hos JC virus antistofpositive patienter.

Dokumentation vedr. alemtuzumab

Der foreligger to ublindede, randomiserede undersøgelser (8,9), der sammenligner alemtuzumab 12 mg dagligt i 5 dage og 12 mg dagligt i 3 dage efter 12 måneder med IFN beta-1a 44 mikrog s.c. 3 gange ugentligt. Som 1. linje behandling er alemtuzumab signifikant bedre end IFN beta hvad angår attackrate (0,18 vs 0,39) (8). Derimod så man i denne undersøgelse, der var karakteriseret ved en meget beskedne sygdomsforværring i placebo-gruppen, ikke forskel i vedvarende sygdomsforværring (moderat evidensniveau) (8 % vs 11 %) (8). Som 2. linje behandling er alemtuzumab signifikant bedre end IFN beta, både hvad angår attackrate (0,26 vs 0,57) og vedvarende sygdomsforværring (12,7 % vs 21,1 %) (9) (moderat evidensniveau). Det er også den kliniske erfaring, at alemtuzumab er et af de mest effektive lægemidler til behandling af multipel sklerose (lavt evidensniveau).

De mest fremtrædende bivirkninger ved alemtuzumab er infusionsreaktioner, som forekommer hos hovedparten af patienterne, men næsten udelukkende ved den første infusion (8,9). Behandlingskrævende og oftest irreversible thyroideasygdomme optræder hos 20 % af patienterne i de 2-årige fase III-undersøgelser (8,9), men hos 36 % ved opfølgning i op til 5 år (10). Infektioner forekommer med øget hyppighed; luftvejsinfektion, urinvejsinfektion og herpes virusinfektion er de mest almindelige (8,9). Nogle få procent af patienterne udvikler idiopatisk trombocytopenisk purpura (10). I fase II-undersøgelsen var der et dødsfald blandt patienter med idiopatisk trombocytopenisk purpura (11), men dette sås ikke i fase III-undersøgelserne (8,9). I fase III-undersøgelserne er der ingen tilfælde af Goodpasture syndrom (8,9), men nyretransplantationskrævende tilfælde er tidligere set hos patienter med MS i behandling med alemtuzumab (12). I en 5 års opfølgning registrerede man én patient med Goodpasture's sygdom i form af let nyrepåvirkning og antistof mod glomerulær basement membran (10). Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er ikke observeret i kliniske trials hos patienter med multipel sklerose, men er forekommet hos andre patientgrupper i behandling med alemtuzumab; hovedsageligt patienter med maligne sygdomme, der prædisponerer til PML (13). 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 (14).

Vedr. graviditet står i produktresuméet (14) følgende:

Kvinder i den fertile alder bør bruge effektiv antikonception under et behandlingsforløb med LEMTRADA og i 4 måneder efter behandlingsforløbet.

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af LEMTRADA til gravide kvinder. LEMTRADA bør kun ordineres under graviditet, hvis de potentielle fordele berettiger den potentielle risiko for fostret.

Det vides, at humant IgG passerer placentabarrieren. Alemtuzumab passerer muligvis også placentabarrieren og kan dermed udgøre en risiko for fostret. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om alemtuzumab kan medføre fosterskader, når det ordineres til gravide kvinder, eller om det kan påvirke reproduktions- evnen.

Thyreoidea-lidelse (se pkt. 4.4 Lidelser i thyreoidea) er specielt risikabelt for gravide kvinder. Hvis hypothyreose ikke behandles under graviditet, er der en øget risiko for abort og fosterskader, f.eks. mental retardering og dværgvækst. Hos mødre med Basedows sygdom kan maternelle TSH (thyreoideastimulerende hormon)-receptor-antistoffer overføres til fostret og medføre forbigående neonatal Basedows sygdom.

Dokumentation vedr. daclizumab

Effekten af daclizumab er undersøgt i et randomiseret placebokontrolleret studie (SELECT) samt ét randomiseret head-to-head studie (DECIDE)(15,16).

I det dobbeltblindede SELECT-studie sammenlignes effekten af daclizumab 150 mg og 300 mg hver 4. uge med placebo hver 4. uge. Studiet viser en signifikant reduktion i attackraten for begge daclizumab-grupper (hhv. 0,21 for 150 mg og 0,23 for 300 mg vs. 0,46 for placebo), samt en signifikant lavere andel af patienter med sygdomsforværring i gruppen som modtog 150 mg daclizumab, sammenlignet med placebo (6 % vs. 13 %) (moderat evidensniveau)(15).

I DECIDE, et stort dobbeltblindet head-to-head-studie, er effekten af daclizumab (150 mg hver 4. uge) sammenlignet med IFN beta-1a (30 µg 1 gang ugentligt). Behandlingen med daclizumab er forbundet med en signifikant lavere attackrate sammenlignet med behandling med IFN beta-1a (0,22 vs. 0,39). Andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger) er efter op til 144 ugers opfølgning 20 % for IFN beta-1a og 16 % for daclizumab. Denne forskel var ikke signifikant (p=0,16) (højt evidensniveau)(16).

I SELECT-studiet ses der overordnet en højere bivirkningsbyrde under behandling med daclizumab end under placebobehandling, mens den samlede bivirkningsbyrde vurderes at være sammenlignelig i daclizumab- og IFN beta-1a-armene i DECIDE studiet (15,16). Potentielt alvorlige leverrelaterede bivirkninger ses imidlertid hos en højere andel patienter behandlet med daclizumab end for IFN beta-1a, som i sig selv giver leverpåvirkning. Svarende hertil er rapporteret ét dødsfald med autoimmun hepatitis under daclizumab behandling. Observationerne har givet anledning til krav om månedlig monitorering af levertal jf. SPC for Zinbryta (17).

Andelen af alvorlige infektioner er også lidt højere for daclizumab-grupperne i begge studier, og der er registreret ét dødsfald pga. psoas-absces i SELECT-studiet(15).

EMA har generelt krav om tæt monitorering af bivirkninger på ny biologisk behandling, hvilket RADS finder skærpet her, med tanke på at der er tale om en ny teknologi (antistof mod IL-2).

Vedr. graviditet står i produktresuméet følgende:

Der er begrænsede data fra anvendelse af Zinbryta til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Zinbryta bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret (17).

Dokumentation vedr. dimethylfumarat

Der foreligger to randomiserede fase III-studier, DEFINE (18) og CONFIRM (19). Ingen af studierne er head-to-head sammenligninger, men i CONFIRM indgår en referencegruppe, der behandles med glatirameracetat. I DEFINE er effekten af dimethylfumarat 240 mg 2 gange dagligt sammenlignet med placebo. Studiet viser signifikant lavere attackrater (0,17 vs 0,36) og reduktion af den vedvarende sygdomsforværring [16 % vs 27 %] ved behandling med dimethylfumarat (moderat evidensniveau). CONFIRM (n=1.430) sammenligner også med placebo, og herudover indgår der en referencegruppe, der blev behandlet med glatirameracetat. Studiet viser signifikant lavere attackrate i de aktivt behandlede grupper sammenlignet med placebo (0,22 og 0,29 vs 0,40), men ikke reduktion af den vedvarende sygdomsforværring (13 % og 16 % vs 17 %) (moderat evidensniveau). En post-hoc sammenligning af dimethylfumarat og glatirameracetat viser ikke signifikant forskel i attackraten (lavt evidensniveau). I en netværksmetaanalyse (20) konkluderes, at dimethylfumarat er mere effektivt end interferonerne, glatirameracetat og teriflunomid hvad angår reduktion af årlig attackrate. Der er dog ikke signifikant forskel på præparaterne hvad angår vedvarende sygdomsforværring. RADS vurderer, at dimethylfumarat i en samlet betragtning effektmæssigt er på samme niveau som injektionspræparaterne og teriflunomid (lavt evidensniveau).

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 differentialtælling. De hyppigste bivirkninger er rødme og varmekøbsfølelse (flushing), diarré, kvalme samt øvre og nedre mavesmerter (18,19). Den kliniske erfaring viser en relativt høj forekomst af gastrointestinale bivirkninger og en noget større lymfocyt-suppression end registreret i studierne. Et tilfælde af PML er set hos en patient i behandling med dimethylfumarat med samtidig svær lymfocytopeni (21) (lavt evidensniveau) og flere cases er set ved behandling med andre fumaratpræparater – også ved normalt lymfocyt-tal (22) (lavt evidensniveau). I en post-hoc sammenligning med glatirameracetat ses samme andel, der stopper med behandling pga. bivirkninger (10 % vs 8 %) (19) (lavt evidensniveau). Injektionsbivirkninger til glatirameracetat forekommer dog usædvanligt sjældent i studiet, sammenlignet med frekvensen i klinisk praksis. Det er indtil videre RADS' vurdering, at bivirkningsbyrden ved dimethylfumarat er favorabel sammenlignet med injektionspræparaterne (lavt evidensniveau).

Vedr. graviditet står i produktresuméet (23) følgende:

Der er ingen eller begrænsede data om brugen af dimethylfumarat til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Tecfidera anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke bruger passende prævention (se pkt. 4.5). Tecfidera bør kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt, og den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Fingolimod

I fase III-studierne medfører behandling med fingolimod en reduktion i den årlige attackrate sammenlignet med placebo (0,18 vs 0,40 og 0,21 vs 0,40) (24,25), og med IFN beta-1a i.m. (0,16 vs 0,33) (26) (moderat evidensniveau). I ét af studierne bliver også tidspunktet for vedvarende sygdomsforværring udskudt ved behandling med fingolimod sammenlignet med placebo (82 % uden forværring efter 2 år vs 76 %) (24) (moderat evidensniveau).

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 (24,25). Risikoen for infektioner, hyppigst luftvejsinfektioner, er øget (24,25). Der er i RCT'erne rapporteret to tilfælde af dødeligt forløbende herpes infektioner, dog hos patienter, der fik en større dosis end den markedsførte (24). Derudover er der rapporteret et enkelt tilfælde af PML hos en patient, som ikke tidligere var behandlet med natalizumab (27). 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 (28). 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 hjertereinsufficiens 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 (28).

Vedr. graviditet står i produktresuméet (28) følgende:

Før behandling med Gilenya initieres, skal kvinder i den fertile alder rådgives om den potentielle alvorlige risiko for fostret og nødvendigheden af effektiv kontraktion under behandling med Gilenya. Da det tager cirka to måneder at eliminere fingolimod fra kroppen efter behandlingsophør (se pkt. 4.4), kan der stadig være en risiko for fostret; der skal derfor fortsat anvendes kontraktion i denne periode.

Inden behandling af kvinder i den fertile alder begyndes skal der foreligge en negativ graviditetstest. Aktiv kontraktion anbefales, da patienterne ikke må blive gravide under behandlingen. Hvis en kvinde bliver gravid under behandling med Gilenya, anbefales det at seponere Gilenya.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, herunder tab af fostret og organdefekter, især persisterende truncus arteriosus og ventrikelseptum-defekt (se pkt. 5.3). Endvidere er det kendt, at den receptor, der påvirkes af fingolimod (sphingosin1-fosfatreceptoren), er involveret i kardannelsen under embryogenesen. Der er meget begrænsede data fra anvendelse af fingolimod til gravide kvinder.

Dokumentation vedr. glatirameracetat

Glatirameracetat 40 mg tre gange ugentligt er undersøgt i ét placebo-kontrolleret studie med 1.404 patienter i 12 måneder (29). Der blev påvist signifikant reduktion i den årlige attackrate sammenlignet med placebo (0,33 vs 0,51). Glatirameracetat som daglige injektioner á 20 mg er i to randomiserede undersøgelser sammenlignet direkte med IFN beta-1a 44 mikrog. s.c. tre gange ugentligt (30) (lavt evidensniveau) og IFN beta-1b 250 mikrog. s.c. hver anden dag (31) (lavt evidensniveau). I begge undersøgelser viste glatirameracetat sig ligeværdigt med IFN beta i alle kliniske effektmål (attackrater: 0,30 vs 0,29 og 0,36 vs 0,34 – sygdomsforværring: 21 % vs 20 %). Et stort dobbeltblindet, dobbelt-dummy multicenter RCT sammenlignede GA med IFN beta-1a i.m. (32) (højt evidensniveau). Her ses en lille, men statistisk signifikant forskel i attackraten til fordel for GA vs IFN beta (0,11 vs 0,16) , men ikke forskel i vedvarende sygdomsforværring efter 3 år (24,8 % vs 21,6 %).

Glatirameracetat har sædvanligvis ikke systemiske bivirkninger bortset fra sjældnere tilfælde af kortvarigt ildebefindende i tilslutning til injektionerne (30,31). Derimod oplever en stor del af patienterne injektionsproblemer, typisk i form af kronisk ømme subkutane noduli på injektionsstederne og irreversible lipoatrofier med pletvist svind af underhudsvæv (30,31).

I sammenligningen af 40 mg dosen med placebo, var den hyppigst forekommende bivirkning injektionsreaktioner på injektionsstedet hos ca. 35 % (29), hvilket vurderes at være på niveau med 20 mg dosen. I et head-to-head studie (REGARD) med glatirameracetat 20 mg vs. IFN beta ses, at omkring 1/3 af patienterne har injektionsreaktioner (30). I et andet studie ses

også injektionsbivirkninger på både IFN beta (48 %) og glatirameracetat 20 mg (58 %), men forekomsten af smerter, kløe og hævelse/knudedannelse var højere under behandling med glatirameracetat (31). Sidstnævnte tal stemmer overens med de kliniske erfaringer. Den kliniske erfaring er, at injektioner med glatirameracetat - i modsætning til andre subkutane injektioner, som anvendes kronisk (fx insulin ved diabetes) - medfører en høj grad af vedvarende lokal irritation og hos en mindre gruppe egentlig blivende vævsskade. Glatirameracetat kan medføre ændringer i hud og underhud, så injektionerne ofte bliver sværere at gennemføre og mere smertefulde ved langtidsbehandling.

Vedr graviditet står i produktresuméet (33) følgende:

Der er ingen eller utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af glatirameracetat hos gravide. Dyreforsøg er utilstrækkelige til at forudsige virkninger på graviditet, embryonal/foster udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Copaxone er kontraindiceret under graviditet. Et antikonceptionsmiddel bør overvejes under anvendelse af dette lægemiddel.

Dokumentation vedr. IFN beta

Der inden for gruppen af interferoner foretaget flere komparative studier; INCOMIN-studiet (34), EVIDENCE-studiet (35) og Dansk Komparativt IFN-studie (36).

INCOMIN-studiet (34), der var et ublindt studie med et lille antal patienter og skæv fordeling af patienterne, viste større klinisk effekt både med hensyn til sygdomsforværring (13 % vs 30 %) og årlig attackrate (0,50 vs 0,70) af IFN beta-1b 250 mikrog. s.c. hver anden dag sammenlignet med IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt. Studiets kvalitet taget i betragtning tillægges dette dog ikke væsentlig værdi (lavt evidensniveau).

EVIDENCE-studiet var også ublindt og af kort varighed (35). Her sammenlignede man IFN beta-1a 44 mikrog. s.c. tre gange ugentligt med IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt og påviste en større andel patienter uden attack ved brug af den subcutane formulering (52 % vs 62 %). Der var ikke forskel på andelen med vedvarende sygdomsforværring (14 % vs 13 %) (lavt evidensniveau). Igen tillægges forskellen ikke den store værdi pga. evidensens kvalitet.

Om end begge studier således havde svagheder, pegede de dog i retning af en dosisrespons effekt. Denne antagelse svækkes på den anden side af det randomiserede ublindede danske studie (36), der viste helt identisk effekt på antal attacker af IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag og IFN beta-1a 22 mikrog s.c. kun en gang ugentligt (0,71 vs 0,70) (lavt evidensniveau). Ved sammenligning af to doseringer af samme præparat var der kun marginal forskel mellem IFN beta-1a 22 og 44 mikrog tre gange ugentligt på begge effektparametre (2-årig attackrate: 1,82 vs 1,73 – tid til forværring: 18,5 mdr vs 21,3 mdr) (37) (lavt evidensniveau). Der er således hverken en sikker sammenhæng mellem administrationshyppighed og respons eller en sikker dosisrespons sammenhæng.

Peg-IFN beta-1a er i en enkelt RCT med 1.500 inkluderede vist at være mere effektiv end placebo hvad angår både attackrate (0,26 vs 0,40) og vedvarende sygdomsforværring (6,8 % vs 10,5 %). Den placebo-kontrollerede fase varede dog kun 48 uger (38) (moderat evidensniveau).

I et Cochrane review (39) med indirekte sammenligninger (netværksmetaanalyse) påvises angiveligt større effekt af IFN beta-1a 44 mikrog x 3 end de øvrige 1. linjebehandlinger (interferoner og glatirameracetat). Det er RADS' vurdering, at dette resultat ikke kan tillægges større værdi, idet de studier der indgår i analysen er udtalt heterogene og inkonsistente. Dette understøttes blandt andet af den manglende dosis-respons sammenhæng som ovenfor anført.

Bivirkningsprofilen for de forskellige IFN beta-præparater er i et dansk registerstudie stort set ens (40). De kan inducere leverpåvirkning og thyreoidea peroxidase-antistoffer. Den mest markante systemiske bivirkning er dog de influenzalignende symptomer (feber, muskelsmerter, hovedpine). Symptomerne 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. Det er en nyere klinisk erfaring, at et betydeligt antal patienter oplever, at vage almensymptomer og træthed - som tidligere er opfattet som en manifestation af sygdommen - forsvinder, når interferonbehandlingen seponeres til fordel for anden behandling (lavt evidensniveau). I RCT'erne ses ingen betydende forskelle på andelen med influenzalignende symptomer mellem de forskellige interferoner (77 % vs 76 % og 14 % vs 12 %) (34,35). I det danske registerstudie så man dog en hyppigere forekomst af tilbagevendende influenzasymptomer med IFN beta-1a i.m. end de øvrige interferoner (40). Dette er også i overensstemmelse med den kliniske erfaring. Der er endnu kun begrænset klinisk erfaring med det pegylerede interferon.

Den kliniske erfaring er, at 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. Det gælder således også de subkutane interferoner, som kan medføre ændringer i hud og underhud, så injektionerne ofte bliver sværere at gennemføre og mere smertefulde ved langtidsbehandling.

Vedr graviditet står i produktresuméet for det senest markedsførte IFN beta (41) følgende, som formodes at gælde samtlige IFN beta:

Kvinder i den fødedygtige alder skal benytte passende antikonception. Hvis patienten bliver gravid eller planlægger graviditet, mens hun tager Plegridy, bør hun informeres om de potentielle risici, og det bør overvejes at seponere behandlingen (se pkt. 5.3). Hos patienter med høj attackfrekvens, før behandlingen blev indledt, bør risikoen for en svær attack efter seponering af Plegridy i tilfælde af graviditet opvejes mod den muligvis forhøjede risiko for spontan abort.

Der er kun begrænset information vedrørende brugen af Plegridy under graviditet. Tilgængelige data indikerer, at der kan være en øget risiko for spontan abort. Initiering af behandling er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Dokumentation vedr. natalizumab

Natalizumab reducerer attackraten signifikant i forhold til placebo (0,23 vs 0,73) (42) (højt evidensniveau).

Under kliniske forsøg med natalizumab er der ikke fundet en væsentlig højere forekomst af infektioner end under behandling med placebo (42). Behandlingen medfører dog en risiko for udvikling af den potentielt dødelige virusinfektion i hjernen, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (43). Medio december 2014 er mere end 132.000 patienter behandlet med natalizumab, og der er konstateret 517 tilfælde af PML. Mortaliteten ved PML er lidt over 20 % (44). PML forårsages af John Cunningham Virus (JCV), 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. Det er 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 minimal. Hos JC virus antistofpositive patienter i forudgående behandling med kraftig 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 kraftig immunsupprimerende behandling og som behandles udover 2 år. For denne gruppe kan

risikoen for PML estimeres til 11 pr. 1.000 patienter i de følgende 2 år. Hos JC virus antistofpositive patienter uden tidligere immunsuppression er risikoen for PML ved behandling udover 2 år ca. 6 pr. 1.000 patienter for hver 2 års behandling (45). Nyere studier tyder på, at JC virus antistof-titer niveauet (indeks) kan anvendes til at differentiere PML-risikoen hos patienter i behandling med natalizumab, som ikke tidligere er behandlet med immunsuppression. Patienter med et højt JC virus indeks synes at have højere risiko for at udvikle PML sammenlignet med patienter med lavt JC virusantistofindeks (46,47). Indeks kan således i nogen grad anvendes vejledende i forbindelse med risk/benefit vurdering og stillingtagen til eventuelt præparatskifte.

Vedr graviditet står i produktresuméet (48) følgende:

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra kliniske forsøg, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfælde efter markedsføring og fra litteraturen tyder ikke på, at TYSABRI påvirker fostret.

Det komplette prospektive TYSABRI-graviditetsregister indeholdt 355 graviditeter med data for udfald. Der var 316 levendefødte, hvoraf 29 havde medfødte misdannelser. Af disse 29 blev de 16 klassificeret som alvorlige. Dette antal svarer til, hvad der er rapporteret i andre graviditetsregistre for MS-patienter. Der er ikke påvist et specifikt mønster for misdannelser relateret til TYSABRI.

I litteraturen er der rapporteret forbigående let til moderat trombocytopeni og anæmi hos børn af kvinder behandlet med TYSABRI i tredje trimester af graviditeten. Det anbefales derfor, at børn af kvinder behandlet med TYSABRI i tredje trimester observeres for potentielle hæmatologiske abnormiteter.

Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun får TYSABRI, bør det overvejes at seponere TYSABRI. Fordele og ulemper ved behandling med TYSABRI under graviditet skal afvejes i forhold til patientens kliniske tilstand og risikoen for fornyet sygdomsaktivitet ved behandlingsstop.

Dokumentation vedr. teriflunomid

Der foreligger to fase III-studier med sammenligning mellem teriflunomid 14 mg og placebo, hvori man så en signifikant forbedring på attackrate på henholdsvis (0,37 vs 0,54 og 0,32 vs 0,50) og vedvarende sygdomsforværring (20,2 % vs 27,3 % og 15,8 % vs 22,2 %) (moderat evidensniveau) (49,50). Tilsvarende findes et lille RCT, der sammenligner teriflunomid 14 mg x 1 dgl og IFN beta-1a 44 mikrog s.c. 3 gange ugentligt, hvor teriflunomid havde en gennemsnitlig effekt på attacker, der var identisk med effekten af interferonet (0,26 vs 0,22) (51) (lavt evidensniveau). Studiet er imidlertid lille med kun 324 patienter og et sammensat endepunkt (composite endpoint), som ikke før er anvendt. Desuden ser der ud til at være forskel mellem grupperne mht. tidligere behandling. 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 gastro-intestinale symptomer (49-51). Der kræves hyppige blodprøvekontroller i de første 6 måneder af behandlingen (52).

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 %) (51) (lavt evidensniveau).

Vedr. graviditet står i produktresuméet (52) følgende:

Der er begrænsede data fra anvendelse af teriflunomid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Teriflunomid kan give alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Teriflunomid er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under og efter behandlingen, så længe plasmakoncentrationen af teriflunomid er over 0,02 mg/l. I denne periode skal kvinden tale med den behandlende læge om eventuelle planer om at stoppe med eller skifte til andre kontraceptiva.

Patienten skal informeres om omgående at kontakte lægen, hvis menstruationen er forsinket, eller der er andre tegn på graviditet, så en graviditetstest kan udføres. Såfremt denne er positiv, skal læge og patient diskutere risikoen ved graviditeten. Det er muligt, at en hurtig sænkning af teriflunomid-koncentrationen i blodet ved iværksættelse af den accelererede eliminationsprocedure, der er beskrevet herunder, så snart den forsinkede menstruation bemærkes, kan mindske risikoen for fosteret.

Hvis en kvinde i behandling med teriflunomid ønsker at blive gravid, skal lægemidlet seponeres, hvorefter det anbefales at udføre en accelereret eliminationsprocedure med henblik på hurtigere at opnå en koncentration under 0,02 mg/l (se herunder).

Hvis en accelereret eliminationsprocedure ikke benyttes, må plasmakoncentrationen af teriflunomid forventes at være over 0,02 mg/l i gennemsnitligt 8 måneder, men hos nogle patienter kan det dog tage op til 2 år at nå plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l. Derfor skal plasma-teriflunomid måles, før kvinden prøver at blive gravid. Når det er konstateret, at plasma-teriflunomid er under 0,02 mg/l, skal plasmakoncentrationen bestemmes igen efter mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationer er under 0,02 mg/l, forventes der ingen risiko for fosteret.

7.2.2 Effekt og bivirkninger vedr. CIS

Indbyrdes vurdering af lægemidlerne til CIS

Det er RADS' vurdering, at CIS-lægemidlerne er lige effektive, men at teriflunomid har en fordel i form af færre bivirkninger (lavt evidensniveau).

Der foreligger ingen direkte sammenligninger af lægemidlerne, der er godkendt til CIS. Effektsammenligningen er derfor, som ved RRMS, baseret på sammenligning af resultaterne fra de placebokontrollerede studier. CIS-studierne refereret nedenfor kan ikke verificere den vurderede forskel på bivirkningssiden. Vurderingen er derfor baseret på klinisk erfaring og på resultaterne fra RRMS-studierne, da det ikke forekommer sandsynligt, at bivirkningerne skulle være forskellige mellem CIS- og RRMS-patienter.

Dokumentation vedr. glatirameracetat

Glatirameracetat har i et RCT vist effekt på konversionsraten vs placebo (28 % vs 51 %) (53) (højt evidensniveau).

Flere GA-behandlede end placebobehandlede ophører med studiemedicin pga. bivirkninger (6 % vs 2%) og flere oplever injektionsbivirkninger (4 % vs 0,8 %) (53) (lavt evidensniveau).

Dokumentation vedr. IFN beta

INF beta-1a i.m. og s.c. samt IFN beta-1b s.c. har alle i placebo-kontrollerede undersøgelser vist signifikant effekt på andelen af patienter, som konverterer til klinisk sikker MS (konversionsrate for 1a vs placebo: 35 % vs 50 % og 21 % vs 37 %. For 1b vs placebo: 34 % vs 45 % og 23 % vs 45 %) (54-57) (moderat evidensniveau). Det skal bemærkes, at IFN beta-1a 44 mikrog doseret én gang ugentligt har samme effekt som 44 mikrog doseret tre gange ugentligt (21 % vs 21 %), men at den lave dosering ikke formelt er godkendt til indikationen (54) (moderat evidensniveau). Det er RADS' vurdering, at interferonerne er sammenlignelige mht. effekt på konversionsraten (lavt evidensniveau).

Vedr. ophør med studiemedicin pga. bivirkninger ses intet tydeligt mønster. Influenzalignende bivirkninger forekommer dog i samtlige studier hyppigere ved brug af interferoner end ved brug af placebo (lavt til moderat evidensniveau). RADS vurderer, at interferonerne er sammenlignelige mht. bivirkningstygden (lavt evidensniveau).

Dokumentation vedr. teriflunomid

Også teriflunomid har i et RCT vist effekt på konversionsraten vs placebo (24 % vs 36 %)(58) (højt evidensniveau).

Teriflunomid medførte i samme studie ikke flere behandlingsophør pga. bivirkninger end placebo (8 % vs 10 %) (58) (lavt evidensniveau).

7.3 Neutraliserende antistoffer mod IFN beta

Interferon-præparaterne adskiller sig fra hinanden med hensyn til deres tilbøjelighed til at inducere neutraliserende antistoffer (NABs).

Hyppigheden af NABs er højest ved IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag (44 %, 56 % og 44 %) (højt evidensniveau) og lavest ved Peg-IFN beta-1a 125 mikrog s.c. hver anden uge (<1 %) (højt evidensniveau) (5,38,59,60). 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 (61,62). Der er krydsreaktivitet mellem NABs og alle IFN beta-præparater uanset hvilket præparat, der inducerede NABs (60).

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 intermedier risiko, og patienter behandlet med IFN beta-1b s.c. er i klinisk betydende højere risiko for at udvikle NABs.

Se venligst tabel 3 i bilag 3 for de konkrete resultater.

8 Adherence

Flere studier har undersøgt adherence-problematikken i forbindelse med MS (63-66). Der er ingen sikre resultater i forhold til hvilke præparater eller administrationsveje, der sikrer den bedste adherence. Samtidig findes der ingen sikker dokumentation for, hvordan god adherence eller mangel på samme indvirker på behandlingseffekten. RADS finder derfor ikke, at overvejelser om adherence bør spille en afgørende rolle i den endelige placering af lægemidlerne.

9 Håndtering af lægemidlerne

De vurderede lægemidler adskiller sig håndteringsmæssigt fra hinanden på flere områder (krav til opbevaring, selvadministration eller administration på sygehus, device). RADS vurderer, at forskellene ikke er af afgørende betydning for den endelige placering af lægemidlerne.

10 Værdier og præferencer

Scleroseforeningen har fremsendt svar til RADS vedr. værdier og præferencer. Heraf fremgår, at mennesker med multipel sklerose lægger vægt på

- at der findes en bred palet af behandlingsmuligheder
- at den medicinske behandling kan tilpasses den enkelte patient og dennes situation og behov

Scleroseforeningen gør desuden opmærksom på

- at for mange mennesker med sklerose vil behandling med tablet være en fordel
- at blodprøvetagning i forbindelse med tabletbehandling kan have ligeså store konsekvenser som en injektionsbehandling i forhold til tidsforbrug og gener i forbindelse med tabt arbejdstid

RADS lægger vægt på

- at de anbefalede lægemidler har dokumenteret effekt i form af reduktion af vedvarende sygdomsforværring og/eller nedsat årlig attackrate
- at de anbefalede lægemidler er forbundet med færrest mulige bivirkninger og har lav risiko for alvorlige og/eller irreversible bivirkninger
- at administrationsvejen i sig selv ikke har betydning for lægemidlets endelige placering
- at aspekter som tidsforbrug og gener i forbindelse med tabt arbejdstid relateret til fx blodprøvetagning i den konkrete sammenhæng ikke bør spille en afgørende rolle i den endelige placering af lægemidlerne

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Herunder præsenteres RADS' konklusion vedr. placeringen af lægemidlerne. Som beskrevet i de foregående afsnit er det i det konkrete tilfælde effekt og bivirkninger, lægemidlnes anvendelighed i forbindelse med graviditet, samt risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer, der har fået betydning for placeringen.

Alle %-satser er estimer, baseret på RADS' kendskab til populationerne.

Det har på baggrund af resultaterne været nødvendigt at dele flere af populationerne (defineret i afsnit 6) op i subgrupper. Subgrupperne relaterer sig til brug af antikonception/ graviditetsønske og til JC-virusantistoffer.

Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception, samt mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

- Anvend det rekommanderede af følgende to ligestillede lægemidler, dimethylfumarat eller teriflunomid til minimum 95 % af populationen. Effekt og bivirkningsbyrde af disse to lægemidler vurderes at være af samme størrelsesorden, og lægemidlerne ligestilles derfor.
- Det skal indskræpes, at hvis en kvinde undervejs i behandlingen giver udtryk for, at der ikke længere anvendes antikonception pga graviditetsønske, bør behandlingen ændres jf anbefalingerne eller evt. seponeres.
- Overvej IFN beta-1a s.c. 22/44 mikrog. x 3 ugtl., pegIFN beta-1a s.c. 125 mikrog. hver 2. uge, IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl., glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl. eller glatirameracetat s.c. 40 mg x 3 ugtl. Effekten vurderes at være den samme som for de orale lægemidler, men når disse injektionsmidler ikke ligestilles med teriflunomid og dimethylfumarat, skyldes det forskellen i bivirkningsbyrde.
- Anvend ikke rutinemæssigt IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag. Sondringen mellem de to grupper injektionsmidler skyldes risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer, som kan være af betydning for behandlingsresponsen og have uafklarede langtidseffekter.
- Anvend ikke rutinemæssigt daclizumab. Omend daclizumab vurderes at være mere effektiv end de øvrige 1. linje præparater, vurderes det samtidig at risikoen for alvorlige bivirkninger kan være højere, hvorfor det ikke bør anvendes rutinemæssigt til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet.
- Anvend ikke alemtuzumab. Om end alemtuzumab vurderes at være mere effektiv end de øvrige 1. linje præparater, er det samtidig et af de mest bivirkningstunge, hvorfor det ikke bør anvendes til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet.

	Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception², samt mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje).
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl. eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl eller IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 22 mikrog. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 44 mikrog. x 3 ugtl. eller pegIFN beta-1a s.c. 125 mikrog. hver 2. uge
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12

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

Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception

- Behandling forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandlingen frem til konception er større end ulemperne.
- Anvend dimethylfumarat til 80-95 % af populationen, da det er det sikreste af de orale præparater til denne population. De orale lægemidler foretrækkes også til denne population pga. den lavere bivirkningsbyrde sammenlignet med injektionspræparaterne.
- Overvej teriflunomid til de kvinder, som er indforståede med at de skal igennem en accelereret udvaskning i tilfælde af, at deres graviditetsønske bliver mere aktuelt, og de ophører med antikonception.
- Det skal indskræpes, at hvis en kvinde undervejs i behandlingen giver udtryk for, at der ikke længere anvendes antikonception pga. graviditetsønske, bør behandlingen ændres jf. anbefalingerne eller evt. seponeres.
- De øvrige præparaters placering er baseret på samme argumenter som for den foregående population.

	Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception³
Anvend som 1. valg til 80-95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl. eller glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl eller IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 22 mikrog. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 44 mikrog. x 3 ugtl. eller pegIFN beta-1a s.c. 125 mikrog. hver 2. uge
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12

³ Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet inden for det næste år

Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception og

kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke længere anvender antikonception, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linje lægemiddel

- Behandling forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandlingen frem til konception er større end ulemperne.
- Anvend til 50-95 % af populationen det rekommanderede af de følgende ligestillede lægemidler IFN beta-1a s.c. 22/44 mikrog. x 3 ugtl., pegIFN beta-1a s.c. 125 mikrog. hver 2. uge, IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl., glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl. eller glatirameracetat s.c. 40 mg x 3 ugtl. Disse vurderes at være de sikreste alternativer til denne population, og dette vægtes højere end de orale lægemidlers fordel vedr. bivirkningsbyrden. Vurderingen støttes af et nyt review på området, som pba. granskning af kliniske databaser finder, at disse præparater er sikre i denne situation (67).
- De øvrige præparaters placering er baseret på samme argumenter som for de foregående populationer.

	Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception⁴ og kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke længere anvender antikonception⁵, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linje lægemiddel
Anvend som 1. valg til 50-95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 22 mikrog. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 44 mikrog. x 3 ugtl. eller pegIFN beta-1a s.c. 125 mikrog. hver 2. uge
Overvej (Svag anbefaling for)	IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl. eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge

⁴ Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

⁵ Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som er JC-virus antistofnegative

- Anvend natalizumab til minimum 75 % af populationen. Natalizumab vurderes at medføre færre alvorlige bivirkninger end fingolimod hos JC virus antistof negative patienter.
- Overvej fingolimod. Fingolimod vurderes at medføre flere alvorlige bivirkninger end natalizumab til denne population.
- Anvend ikke rutinemæssigt alemtuzumab. Alemtuzumab indebærer risiko for flere irreversible og mere alvorlige bivirkninger end natalizumab og fingolimod.
- Anvend ikke rutinemæssigt daclizumab. Omend daclizumab vurderes at være ligeværdigt med fingolimod hvad angår effekten, vurderes det samtidig at risikoen for alvorlige bivirkninger kan være højere.

	Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som er JC-virus antistofnegative
Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen (Stærk anbefaling for)	natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge
Overvej (Svag anbefaling for)	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som er JC-virus antistofpositive

- Anvend fingolimod til minimum 80 % af populationen. Fingolimod har til denne patientgruppe den mest favorable effekt/bivirkningsratio af de tre muligheder.
- Overvej alemtuzumab. Alemtuzumab indebærer for denne patientpopulation risiko for flere og mere alvorlige bivirkninger end fingolimod.
- Overvej daclizumab. Omend daclizumab vurderes at være ligeværdigt med fingolimod hvad angår effekten, vurderes det samtidig at risikoen for alvorlige bivirkninger kan være højere.
- Anvend ikke natalizumab, som i denne patientgruppe indebærer en ikke ubetydelig risiko for PML.

	Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som er JC-virus antistofpositive
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling og som er JC-virus antistofnegative

- Anvend natalizumab til minimum 75 % af de JC-virus antistofnegative patienter som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling. Natalizumab vurderes at medføre færre alvorlige bivirkninger end fingolimod hos JC virus antistofnegative patienter.
- Overvej fingolimod. Fingolimod vurderes at medføre flere alvorlige bivirkninger end natalizumab til denne population.
- Anvend ikke rutinemæssigt alemtuzumab. Alemtuzumab indebærer risiko for flere irreversible og mere alvorlige bivirkninger end natalizumab og fingolimod.
- Anvend ikke rutinemæssigt daclizumab. Omend daclizumab vurderes at være ligeværdigt med fingolimod hvad angår effekten, vurderes det samtidig at risikoen for alvorlige bivirkninger kan være højere.

	Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling og som er JC-virus antistofnegative
Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen (Stærk anbefaling for)	natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge
Overvej (Svag anbefaling for)	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling og som er JC-virus antistofpositive

- Anvend fingolimod til minimum 80 % af de JC-virus antistofpositive patienter som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling. Fingolimod har til denne patientgruppe den mest favorable effekt/bivirkningsratio af de tre alternativer.
- Overvej daclizumab. Omend daclizumab vurderes at være ligeværdigt med fingolimod hvad angår effekten, vurderes det samtidig at risikoen for alvorlige bivirkninger kan være højere.
- Overvej alemtuzumab. Alemtuzumab indebærer for denne patientpopulation risiko for flere og mere alvorlige bivirkninger end fingolimod.
- Anvend ikke natalizumab, som i denne patientgruppe indebærer en ikke ubetydelig risiko for PML.

	Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling og som er JC-virus antistofpositive
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller daclizumab 150 mg. s.c. hver 4. uge
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Kvinder og mænd med RRMS med betydende bivirkninger på 1. linje behandling

- Anvend dimethylfumarat eller teriflunomid til kvinder og mænd med betydende bivirkninger på anden 1. linje behandling. Effekt og bivirkningsbyrde af disse to lægemidler vurderes at være af samme størrelsesorden, og lægemidlerne ligestilles derfor.
- Overvej at skifte til et andet injektionspræparat med en anden bivirkningsprofil.
- Ved behandling af kvinder skal behandlingen dog tilpasses kvindens eventuelle graviditetsønske/brug af antikonception, jf. anbefalingerne ovenover.

	Kvinder og mænd med RRMS med betydende bivirkninger på 1. linje behandling
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Stærk anbefaling for)	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl. eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	Et injektionspræparat med en anden bivirkningsprofil
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception, samt mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

- Anvend teriflunomid som 1. valg til minimum 95 % af CIS-patienterne, som ikke tidligere har været behandlet. Teriflunomid har samme effekt som de øvrige lægemidler godkendt til CIS, men vurderes at have en betydende bivirkningsmæssig fordel.
- Overvej IFN beta-1a s.c. 22/44 mikrog x 3 ugtl., IFN beta-1a i.m. 30 mikrog x 1 ugtl., glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. Alle disse vurderes at have effekt, bivirkninger og risiko for udvikling af antistoffer på samme niveau.
- Anvend ikke rutinemæssigt IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag rutinemæssigt. Sondringen mellem de to grupper injektionsmidler skyldes risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer, som kan være af betydning både for behandlingsresponsen og have uafklarede langtidseffekter.

	Kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception⁶, samt mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl
Overvej (Svag anbefaling for)	glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a i.m. 30 mikrog x 1 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 22 mikrog x 3 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 44 mikrog x 3 ugtl.
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag.
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

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

Kvinder med CIS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception

og

kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception

og

kvinder med CIS, som ikke længere anvender antikonception, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linje lægemiddel.

- Behandling forudsætter 1) at kvinden opfylder behandlingskriterierne for CIS (se afsnit 13) samt 2) en konkret vurdering af, at fordelene af behandlingen frem til konception er større end ulemperne.
- Anvend til 80-95 % af populationen IFN beta-1a s.c. 22/44 mikrog x 3 ugtl., IFN beta-1a i.m. 30 mikrog x 1 ugtl., glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. Alle disse vurderes at have effekt, bivirkninger og risiko for udvikling af antistoffer på samme niveau. De vurderes samtidig at være mere sikre alternativer end teriflunomid, og dette vægtes højere end teriflunomids fordel vedr. bivirkningsbyrden. Vurderingen støttes af et nyt review på området, som på baggrund af granskning af kliniske databaser finder, at injektionspræparaterne er sikre i denne situation (67).

	<p>Kvinder med CIS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception⁷</p> <p>og</p> <p>kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception⁸</p> <p>og</p> <p>kvinder med CIS, som ikke længere anvender antikonception⁹, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linjelægemiddel.</p>
<p>Anvend som 1. valg til 80-95% af populationen (Stærk anbefaling for)</p>	<p>glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 22 mikrog. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a s.c. 44 mikrog. x 3 ugtl. eller IFN beta-1a i.m. 30 mikrog. x 1 ugtl.</p>
<p>Overvej (Svag anbefaling for)</p>	<p>IFN beta-1b s.c. 250 mikrog. hver 2. dag eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.</p>
<p>Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)</p>	
<p>Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)</p>	

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

8 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

9 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS vurderer, at følgende lægemidler og doser er ligestillede som førstevalg til en eller flere af de populationer, der er beskrevet i afsnit 11.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
dimethylfumarat	240 mg x 2	1 døgn	480 mg
teriflunomid	14 mg	1 døgn	14 mg

Også følgende lægemidler og doser er vurderet ligestillede som førstevalg til en eller flere af de populationer, der er beskrevet i afsnit 11.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis i vedligeholdelsesbehandling xc	Sammenligningsperiode i vedligeholdelsesbehandling	Sammenligningsgrundlag
glatirameracetat	20 mg x 1 dgl.	2 uger	280 mg
glatirameracetat	40 mg x 3 ugtl.	2 uger	240 mg
IFN beta-1a i.m.	30 mikrog. x 1 ugtl.	2 uger	60 mikrog
IFN beta-1a s.c.	22 mikrog. x 3 ugtl.	2 uger	132 mikrog
IFN beta-1a s.c.	44 mikrog. x 3 ugtl.	2 uger	264 mikrog
pegIFN beta-1a s.c.	125 mikrog. hver 2. uge	2 uger	125 mikrog

Endelig er følgende lægemidler og doser vurderet ligestillede som førstevalg til en eller flere af de populationer, der er beskrevet i afsnit 11.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis i vedligeholdelsesbehandling	Sammenligningsperiode i vedligeholdelsesbehandling	Sammenligningsgrundlag
glatirameracetat	20 mg x 1 dgl.	2 uger	280 mg
glatirameracetat	40 mg x 3 ugtl.	2 uger	240 mg
IFN beta-1a i.m.	30 mikrog. x 1 ugtl.	2 uger	60 mikrog
IFN beta-1a s.c.	22 mikrog. x 3 ugtl.	2 uger	132 mikrog
IFN beta-1a s.c.	44 mikrog. x 3 ugtl.	2 uger	264 mikrog

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling CIS

Det anbefales, at behandling af patienter med CIS bør tilbydes, når følgende tre kriterier er opfyldt

- 1) Anden diagnose er udelukket efter relevante undersøgelser.
- 2) Attakket har haft en sværhedsgrad, der interfererer med daglig livsførelse.
- 3) Krav til disseminering af sted på MR-scanning i henhold til 2010-McDonald kriterierne (68) er opfyldt.

RRMS

Patienter der har haft nyligt attack eller sygdomsaktivitet på MR-scanning tilbydes behandling.

Sygdomsaktiviteten forstået som attackhyppigheden er yderst individuel og ved vurdering af ændring af sygdomsaktiviteten tages hensyn til tidligere aktivitet. Ved gennemsnitlig sygdomsaktivitet forstås en aktivitet, der som minimum er grundlaget for at stille diagnosen. Høj sygdomsaktivitet omfatter eksempelvis tilstande med 2 eller flere alvorlige attacke inden for et år samt sygdomsaktivitet på MR-scanning.

Graviditet

Behandling forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

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

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 skiftes behandling. NAb 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.

15 Kriterier for skift af behandling

Behandlingen bør ændres/intensiveres:

- Hvis der er utilfredsstillende 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
- For natalizumab gælder specielt:
 - Hvis der er udviklet permanente anti-natalizumab antistoffer
 - Hvis patienten under behandling udvikler anti-JCV antistoffer i højt niveau

Behandling bør derimod ikke skiftes hos patienter, som er i behandling med et veltolereret og velfungerende lægemiddel.

16 Kriterier for seponering af behandling

Graviditet, fødsel og amning

Forholdsreglerne ved behandling med sygdomsmodificerende lægemidler er forskellige, afhængigt af lægemidlets reproduktionstoksicitet. Der kan gå lang tid fra, at man beslutter sig for at blive gravid, til man bliver gravid. Nogle af lægemidlerne kan anvendes indtil kvinden er gravid, men stoppes umiddelbart når graviditet opdages, mens andre behandlinger skal stoppes før graviditeten planlægges.

Det er veldokumenteret at sygdomsaktiviteten generelt aftager under graviditet, men stiger brat efter fødslen og først "normaliseres" efter 3-6 måneder (69). Da de aktuelt tilgængelige sygdomsmodificerende behandlinger stoppes i forbindelse med graviditeten, er patienten ubeskyttet ved fødslen. Selv hvis immunmodulerende behandling genoptages umiddelbart efter fødslen, vil effekten først være maksimal måneder senere.

Det vides ikke, om lægemidlerne eller deres metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for barnet kan ikke udelukkes. Derfor bør ingen af de sygdomsmodificerede lægemidler anvendes under amning.

Behandlingsophør i øvrigt

Behandlingsophør skal effektueres eller overvejes ved en række øvrige tilstande

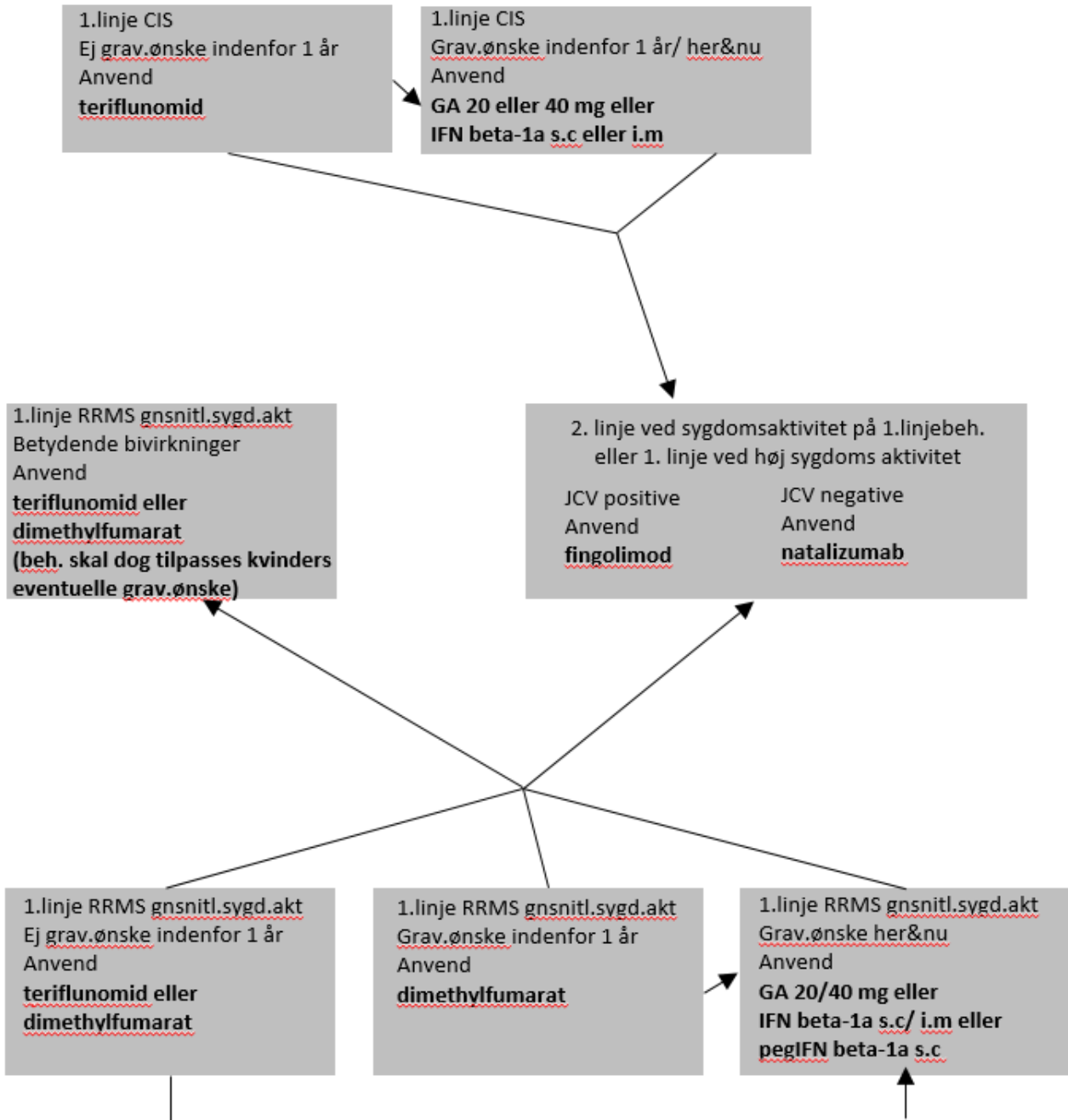
- Hvis der er intolerable bivirkninger og skift til anden behandling ikke er mulig.
- Hvis patienten udviser svigtende samarbejde med manglende fremmøde til kontrol og blodprøvetagning.
- Hvis der er langvarige og gentagne svigt i selvadministrationen
- Hvis patienten er kommet ind i den sekundære progressive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

Spørgsmålet om, hvor længe sygdomsdæmpende behandling bør fortsættes er vanskeligt at besvare, da der kun findes meget få undersøgelser af dette spørgsmål. Selv om de fleste placebo-kontrollerede forsøg kun har været af to års varighed er dette ikke ensbetydende med, at behandlingen kun skal fortsættes i to år. Tværtimod har et polsk studie påvist, at ophør af behandling med IFN-beta efter to års behandling fører til en markant og hurtig genopblussen af sygdomsaktiviteten og høj risiko for udvikling af permanente neurologiske deficit (70).

Det er RADS' opfattelse, at det hos enkeltstående patienter, der efter fx 5 års behandling med en 1. linje behandling er uden tegn på sygdomsaktivitet, kan overvejes, om det er forsvarligt at forsøge seponering. I givet fald bør der foretages en MR-scanning inden behandlingsophør m.h.p. påvisning af subklinisk sygdomsaktivitet. Samtidig bør der efter behandlingsophør gennemføres kontrolscanninger med 6-12 måneders intervaller, så recidiv af sygdommen så vidt muligt opdages inden der kommer klinisk sygdomsaktivitet, og forebyggende behandling kan genoptages.

Der er dog ikke holdepunkter i hverken nationale eller internationale behandlingsvejledninger for denne praksis, og der findes ikke data, der belyser effekten af genoptagelse af sygdomsdæmpende behandling hos patienter, der har oplevet recidiv efter en behandlingspause. Det er derfor også RADS' opfattelse, at spørgsmålet om fortsat behandling hos patienter med stabil sygdom under længerevarende førstelinjebehandling bør belyses i kliniske undersøgelser, inden der kan udfærdiges bindende retningslinjer for behandlingsophør for denne patientkategori.

17 Algoritme



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

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

I RADS' estimat over forbruget af de enkelte lægemidler til nye patienter er der taget udgangspunkt i et skøn på 550 årlige nye patienter. 85 % har attackvis sygdom og er derfor kandidater til immunmodulerende behandling. En femtedel har CIS, resten RRMS. Kandidater til 1. linie behandling udgør skønsmæssigt 90 % af RRMS (10 % har høj sygdomsaktivitet og tilbydes 2. linie behandling) og stort set alle CIS (en lille gruppe med CIS kvalificerer ikke til behandling på diagnosetidspunktet, antal ukendt).

Kvinderne, der udgør 70 %, er opdelt efter formodet fertilitet (over eller under 40 år) og de fertile er opdelt i 3 grupper: En gruppe på ca. 1/6 med et pågående ønske om graviditet (anvender ikke prævention), en gruppe på ca. 2/6 med et fremtidigt (inden for det næste år) ønske om graviditet (anvender stadig prævention) og den sidste gruppe på 3/6 der ikke ønsker at opnå graviditet (anvender prævention).

RADS monitorerer forbruget af dimethylfumarat og teriflunomid. Forbruget af det rekommanderede af de to ligestillede lægemidler forventes at udgøre min. 70 % af forbruget til RRMS-patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet og RRMS-patienter med uacceptable bivirkninger.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne indenfor terapiområdet, herunder når nye afgørende resultater er publiceret efter peer-review.

20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Kliniske spørgsmål og PICO'er

Bilag 2: Søgestreng

Bilag 3: Resultater på kritiske effektmål i absolutte og relative tal

21 Referencer

- (1) Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010 May;9(5):520-532.
- (2) Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler* 1999 Aug;5(4):293-296.
- (3) Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003 Dec 9;61(11):1528-1532.
- (4) Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005 Nov;12(11):817-827.
- (5) Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003 Oct 11;362(9391):1184-1191.
- (6) Hesse D, Krakauer M, Lund H, Sondergaard HB, Limborg SJ, Sorensen PS, et al. Disease protection and interleukin-10 induction by endogenous interferon-beta in multiple sclerosis? *Eur J Neurol* 2011 Feb;18(2):266-272.
- (7) van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, et al. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010 Apr;67(4):402-407.
- (8) Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 Nov 24;380(9856):1819-1828.
- (9) Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 Nov 24;380(9856):1829-1839.
- (10) Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Feb;86(2):208-215.
- (11) Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, Fox E, Goldberg M, Oyuela P, et al. A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Blood* 2011 Dec 8;118(24):6299-6305.
- (12) Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006 Jan;253(1):98-108.
- (13) Berger JR, Houff SA, Major EO. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *MAbs* 2009 Nov-Dec;1(6):583-589.
- (14) SPC Lemtrada - tilgået august 2015.

- (15) Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 April 4;381:2167-2175.
- (16) Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015;373(15):1418-1428.
- (17) SPC Zinbryta - tilgået september 2016.
- (18) Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 Sep 20;367(12):1098-1107.
- (19) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 Sep 20;367(12):1087-1097.
- (20) Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014 Apr;30(4):613-627.
- (21) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>.
- (22) Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, Cremers CH, Killestein J, Viveen MC, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015 Apr 9;372(15):1474-1476.
- (23) SPC Tecfidera - tilgået august 2015.
- (24) 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 Feb 4;362(5):387-401.
- (25) Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 Jun;13(6):545-556.
- (26) 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 Feb 4;362(5):402-415.
- (27) Novartis - personlig henvendelse.
- (28) SPC Gilenya - tilgået august 2015.
- (29) Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013 Jun;73(6):705-713.

- (30) 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):903-914.
- (31) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 Microg Or 500 Microg Interferon Beta-1b Versus 20 mg Glatiramer Acetate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a Prospective, Randomised, Multicentre Study. *Lancet Neurol* 2009 Oct;8(10):889-897.
- (32) Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013 Mar;73(3):327-340.
- (33) SPC Copaxone - tilgået august 2015.
- (34) 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):1453-1460.
- (35) 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):1496-1506.
- (36) 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):1056-1060.
- (37) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1498-1504.
- (38) Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014 Jul;13(7):657-665.
- (39) Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 6;6:CD008933.
- (40) Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, Frederiksen JL, Jensen K, Heltberg A, et al. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in denmark: a prospective nationwide survey. *Mult Scler* 2006 Jun;12(3):253-264.
- (41) SPC Plegridy - tilgået august 2015.
- (42) 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.

(43) Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010 Apr;9(4):438-446.

(44) Biogen Idec - personlig henvendelse.

(45) Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011 Aug;10(8):745-758.

(46) Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, Haghikia A, Hellwig K, Wiendl H, et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012 May 29;78(22):1736-1742.

(47) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014 Dec;76(6):802-812.

(48) SPC Tysabri - tilgået august 2015.

(49) O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011 Oct 6;365(14):1293-1303.

(50) Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 Mar;13(3):247-256.

(51) Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014 May;20(6):705-716.

(52) SPC Aubagio - tilgået august 2015.

(53) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 Oct 31;374(9700):1503-1511.

(54) Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012 Jan;11(1):33-41.

(55) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000 Sep 28;343(13):898-904.

(56) 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):1576-1582.

- (57) 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):1242-1249.
- (58) Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, 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 Oct;13(10):977-986.
- (59) Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Bendtzen K, Flachs EM. 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):601-605.
- (60) Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. 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.
- (61) Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Danish Multiple Sclerosis Study Group. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005 Jul 12;65(1):33-39.
- (62) Malucchi S, Sala A, Gilli F, Bottero R, Di Sapio A, Capobianco M, et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of betaIFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 Jun 8;62(11):2031-2037.
- (63) Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, 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* 2011 Jan;18(1):69-77.
- (64) Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010;30(2):89-100.
- (65) Remington G, Rodriguez Y, Logan D, Williamson C, Treadaway K. Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013 Spring;15(1):36-45.
- (66) Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011 Jan;28(1):51-61.
- (67) Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014 Dec;124(6):1157-1168.
- (68) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb;69(2):292-302.
- (69) D'hooghe MB, D'Hooghe T, De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis. *Gynecol Obstet Invest* 2013;75(2):73-84.

(70) Siger M, Durko A, Nicpan A, Konarska M, Grudziecka M, Selmaj K. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. J Neurol Sci 2011 Apr 15;303(1-2):50-52.

22 Fagudvalgets sammensætning

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

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
3.0	Nov 2013	Dette er RADS' 3. vurdering af terapiområdet inkl opdatering med teriflunomid (RRMS) og alemtuzumab (RRMS).
3.1	Juli 2014	Opdateret med dimethylfumarat (RRMS).
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).
4.0	Oktober 2015	Dette er RADS' 4. vurdering af terapiområdet.
4.1	November 2016	Opdateret med daclizumab (RRMS)

Bilag 1 – Kliniske spørgsmål og PICO'er

RADS har i denne forbindelse arbejdet med følgende kliniske spørgsmål

- Hvilke argumenter kan tale imod at sidestille de præparater, der er godkendt til CIS?
- Hvilke argumenter kan tale imod at sidestille de præparater, der er godkendt til RRMS?

De kliniske spørgsmål kan detaljeres i følgende PICO'er

Population 1

- Kvinder og mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

Interventioner

- glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
- glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl.
- INF beta-1a 22 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Komparatorer

- glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
- glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl.
- INF beta-1a 22 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

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

Population 2

- Kvinder og mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

Interventioner

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
- glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
- glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl.
- INF beta-1a 22 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag
- peg-INF beta-1a 125 mikrog s.c. hver 2. uge
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Komparatorer

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
- glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
- glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl.
- INF beta-1a 22 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag
- peg-INF beta-1a 125 mikrog s.c. hver 2. uge
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Population 3

- Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)

Interventioner

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Komparatorer

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Population 4

- Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling

Interventioner

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

- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Komparatorer

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Population 5

- Kvinder og mænd med RRMS, som har betydende bivirkninger på 1. linje behandling

Interventioner

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- dimethylfumarat 240 mg p.o.x 2 dgl.
- glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
- glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl.
- INF beta-1a 22 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag
- peg-INF beta-1a 125 mikrog s.c. hver 2. uge
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Komparatorer

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12
- daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge
- dimethylfumarat 240 mg p.o.x 2 dgl.
- glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
- glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 30 mikrog i.m. x 1 ugtl.
- INF beta-1a 22 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1a 44 mikrog s.c. x 3 ugtl.
- INF beta-1b 250 mikrog s.c. hver 2. dag
- peg-INF beta-1a 125 mikrog s.c. hver 2. uge
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål for samtlige RRMS-populationer

- Årlig attackrate
- Vedvarende sygdomsforværring (akkumulerede vedvarende deficits)
- Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer
- Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger

Bilag 2 - Søgestreng

Der er foretaget en systematisk søgning efter relevante sammenlignende RCT'er og netværksmetaanalyser i PubMed ved brug af følgende søgestreng:

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("Interferons"[Mesh]) OR "Interferon-beta"[Mesh]) OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "interferon beta-1b" [Supplementary Concept])) AND (("copolymer 1"[Supplementary Concept]) OR "Immunomodulation"[Mesh])

Og

Search (((((((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("Interferon-beta"[Mesh]) OR "interferon beta 1a"[Supplementary Concept]) OR "interferon beta-1b"[Supplementary Concept]))))) AND (("natalizumab" [Supplementary Concept]) OR "natalizumab")

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (("interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "rebif")) AND (("interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "avonex")

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (("interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "avonex")) AND (("interferon beta-1b" [Supplementary Concept]) OR "betaseron")

Og

Search (((((((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("Interferons"[Mesh]) OR "Interferon-beta"[Mesh]) OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "interferon beta-1b" [Supplementary Concept])))) AND (((("dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]) OR "dimethylfumarate") OR "tecfidera")

Og

Search (((((((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("Interferons"[Mesh]) OR "Interferon-beta"[Mesh]) OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "interferon beta-1b" [Supplementary Concept])))) AND (("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR ((("teriflunomide") OR aubagio))

Og

Search (((((((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]) OR "dimethylfumarate") OR "tecfidera")))) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR ((("teriflunomide") OR aubagio))

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("Interferons"[Mesh]) OR "Interferon-beta"[Mesh]) OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "interferon beta-1b" [Supplementary Concept]))) AND (((("alemtuzumab" [Supplementary Concept]) OR "alemtuzumab") OR "lemtrada")

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("Interferons"[Mesh]) OR "Interferon-beta"[Mesh]) OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept]) OR "interferon beta-1b" [Supplementary Concept]))) AND (((("fingolimod" [Supplementary Concept]) OR "fingolimod") OR gilenya)

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (("natalizumab" [Supplementary Concept]) OR "natalizumab")) AND (((("fingolimod" [Supplementary Concept]) OR "fingolimod") OR gilenya)

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("alemtuzumab" [Supplementary Concept]) OR "alemtuzumab") OR "lemtrada")) AND (("natalizumab" [Supplementary Concept]) OR "natalizumab")

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND (((("alemtuzumab" [Supplementary Concept]) OR "alemtuzumab") OR "lemtrada")) AND (((("fingolimod" [Supplementary Concept]) OR "fingolimod") OR gilenya)

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND "network meta analysis") OR "network metaanalysis"

Og

Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh])) OR "multiple sclerosis")) AND ("daclizumab" [Supplementary Concept])

Bilag 3 - Resultater på kritiske effektmål

Table 1: Effekt og bivirkninger vedr. RRMS

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsforværring	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
Cohen J et al. CARE MS I Lancet 2012 (8)	Alemtuzumab 12 mg/dag i 5 dage i måned 0 hhv. 3 dage måned 12	376	0,18	Andel med forværring efter 2 år: 8,0 %	1 %	3 %
	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. tre gange ugentligt	187	0,39	Andel med forværring 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 (9)	Alemtuzumab 12 mg/dag i 5 dage i måned 0 hhv. 3 dage måned 12	376	0,26	Andel med forværring efter 2 år: 12,7 %	3 %	7 %
	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. tre gange ugentligt	187	0,52	Andel med forværring 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. SELECT Lancet 2013 (15)	Daclizumab 150 mg sc hver 4. uge	208	0,21 (0,16 - 0,29)	Andel med forværring efter 1 år: 6 %	6	NA
	Placebo sc hver 4. uge	204	0,46 (0,37 - 0,57)	Andel med forværring efter 1 år: 13 %	2	NA
	p-værdi, Dac 150 mg vs placebo		RR 0,46 (0,32 - 0,67) p<0,001	HR 0,43 (0,21 - 0,88) P=0,021	NA	NA
Kappos L et al. DECIDE NEJM 2016 (16)	Daclizumab 150 mg s.c. hver 4. uge	919	0,22	Andel med forværring efter 144 uger: 16 %	14 %	NA
	IFN beta-1a 30 µg i.m. en gang ugentligt	922	0,39	Andel med forværring efter 144 uger: 20 %	9 %	NA
	p-værdi		p<0,001	p = 0,16	NA	NA
Gold R et al. DEFINE NEJM 2012 (18)	Dimethylfumarat 240 mg p.o 2 x dgl	410	0,17	Andel med forværring efter 2 år: 16 %	15 %	NA
	Placebo	408	0,36	Andel med forværring efter 2 år: 27 %	5 %	NA
	p-værdi		p<0,001	p = 0,005	NA	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsforværring	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
Fox RJ et al CONFIRM NEJM 2012 (19)	Dimethylfumarat 240 mg p.o 2 x dgl.	359	0,22	Andel med forværring efter 2 år: 13 %	10 %	NA
	Glatirameracetat 20 mg s.c en gang dgl.	350	0,29	Andel med forværring efter 2 år: 16 %	8 %	NA
	Placebo	363	0,40	Andel med forværring 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
Kappos L et al. FREEDOMS I NEJM 2010 (24)	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	425	0,18	Andel uden forværring efter 2 år: 82,3 %	7 %	NA
	Placebo	418	0,40	Andel uden forværring 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
Calabresi PA et al. FREEDOMS II Lancet Neurol 2014 (25)	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	358	0,21	Andel uden forværring efter 6 måneder: 86,2 %	18%	NA
	Placebo	355	0,40	Andel uden forværring efter 6 måneder: 82,2 %	10%	NA
	p-værdi/Hazard Ratio 0,5 mg vs placebo		p<0,0001	HR 0,72 (0,48-1,07) P=0,101	NA	NA
Cohen JA et al. TRANSFORMS NEJM 2010 (26)	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	429	0,16	Andel uden forværring efter 2 år: 94,1 %	6 %	3,5 %
	IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt	431	0,33	Andel uden forværring efter 2 år: 92,1 %	5 %	36,9 %
	p-værdi 0,5 mg vs IFN beta		p<0,001	p=0,25	NA	NA
Khan et al Ann Neurol 2013 (29)	Glatirameracetat 40 mg x 3 ugtl.	943	0,331	NA	3,1 %	NA
	Placebo	461	0,505	NA	1,3 %	NA
	p-værdi/RR/ Hazard Ratio		RR 0,656 (0,539-0,799) P<0,0001	NA	NA	NA
Mikol DD et al. REGARD	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. tre gange ugentligt	386	0,30	NA	6 %	31 %

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsforværring	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
Lancet Neurol 2008 (30)	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 (31)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	897	0,36	Andel med forværring efter 2 år: 21 %	1,4 %	40 %
	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	448	0,34	Andel med forværring efter 2 år: 20 %	1,7 %	6 %
	p-værdi 250 mikrog vs glatirameracetat		p=0,79	p=0,68	NA	NA
Lublin F et al. Ann Neurol 2013 (32)	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	259	0,11	Andel med forværring efter 3 år: 24,8 %	4 %	NA
	IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt	250	0,16	Andel med forværring efter 3 år: 21,6 %	7 %	20 %
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi IFN beta vs GA		HR 1,43 (1,04-1,95) p=0,025	NS	NA	NA
Durelli et al. INCOMIN Lancet 2002 (34)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	96	0,50	Andel med forværring efter 2 år: 13 %	1 %	77 %
	IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt	92	0,70	Andel med forværring 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
Panitch et al. EVIDENCE Neurology 2002 (35)	IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt	338	Andel uden attack efter 24 uger: 63 % efter 48 uger: 52 %	Andel med forværring efter 48 uger: 14 %	4,5 %	14 %
	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. tre gange ugentligt	339	Andel uden attack efter 24 uger: 75 % efter 48 uger: 62 %	Andel med forværring efter 48 uger: 13 %	4,0 %	12 %

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsforværring	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
	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 (36)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	158	0,71	Andel med forværring efter 2 år: 20,9 %	Samlet: 15 %	Samlet: 9,5 %
	IFN beta-1a 22 mikrog s.c. en gang ugentligt	143	0,70	Andel med forværring 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
PRISMS group Lancet 1998 (37)	IFN beta-1a 22 mikrog s.c. tre gange ugentligt	189	2-årig attackrate: 1,82	Måneder til forværring: 18,5	5 %	NA
	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. tre gange ugentligt	184	2-årig attackrate: 1,73	Måneder til forværring: 21,3	5 %	NA
	Placebo	187	2-årig attackrate: 2,56	Måneder til forværring: 11,9	2 %	24 %
	Odds ratio/Risk ratio (95 % CI) 22 mikrog 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 mikrog 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
Calabresi et al ADVANCE Mult Scler 2014 (38)	Peg-INF 125 mikrog hver 2. uge	512	0,26	Andel med forværring efter 48 mdr.: 6,8 %	5 %	62 %
	placebo	500	0,40	Andel med forværring efter 48 mdr.: 10,5 %	1 %	13 %
	p-værdi		0,0007	0,0383	NA	NA
Polman et al. AFFIRM NEJM 2006 (42)	Natalizumab	627	0,23	Andel med forværring efter 2 år: 17 %	2 %	NA
	Placebo	315	0,73	Andel med forværring efter 2 år: 29 %	2 %	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsforværring	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
	p-værdi/Hazard Ratio (95 % CI)		p<0,001	HR 0,58 (0,43-0,77) p<0,001	NA	NA
O'Connor et al. TEMSSO NEJM 2011 (49)	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 14 mg vs. placebo		p<0,001	HR 0,70(0,51-0,97) p=0,03	NA	NA
Confavreux et al TOWER Lancet Neurology 2014 (50)	Teriflunomid 14 mg p.o 1 x dgl.	370		15,8 %		
	Placebo	388		22,2 %		
	p-værdi/Hazard ratio 14 mg vs. placebo		P=0,0001	0,68 (0,47 to 1,00) P=0,044		
Vermersch et al TENERE Mult Scler 2014 (51)	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 14 mg vs. IFN		p=0,59	NA	NA	NA

Tabel 2: Effekt og bivirkninger vedr. CIS

Forfatter	Regimer	N	Konversionsrate klinisk MS	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
Jacobs et al. CHAMPS N Engl J Med 2000 (55)	IFN beta-1a 30 mikrog 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 (54)	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. tre x ugentligt	171	20,6 % (2-års kumuleret)	4 %	54 %
	IFN beta-1a 44 mikrog s.c. en x ugentligt	175	21,6 % (2-års kumuleret)	3 %	71 %
	Placebo	171	37,5 % (2-års kumuleret)	5 %	20 %

Forfatter	Regimer	N	Konversionsrate klinisk MS	Ophør m studiemed. pga. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
	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 et al. ETOMS Lancet 2001 (56)	IFN beta-1a 22 mikrog 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 (57)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	292	23 % (2-års kumuleret)	8 %	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. bivirkninger	Andel m influenzasympt.
Comi et al. PreCISE Lancet 2009 (53)	Glatirameracetat	243	28 % (aflæst 3-års kumuleret)	6 %	4,1 %
	Placebo	238	51 % (aflæst 3-års kumuleret)	2 %	0,8 %
	Hazard ratio (95 % CI)		HR 0,55 (0,40 - 0,77) p=0,0005	NA	NA
TOPIC Miller et al Lancet Neurol 2014 (58)	Teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl	214	24 % (kumuleret over 108 uger)	8 %	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 3: Forekomst af neutraliserende antistoffer

Forfatter	Regimer	N	Forekomst af NAbs
Sorensen PS et al. Lancet 2003 (5)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	194	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 45 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 44 %
	IFN beta-1a 22 mikrog s.c. tre gange ugentligt	162	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 46 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 42 %
	IFN beta-1a 22 mikrog s.c. en gang ugentligt	103	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 15 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 22 %
	IFN beta-1a 30 mikrog 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
Koch-Henriksen N et al. Mult Scler 2009 (59)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	892	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 35 % Kumuleret risiko efter 36 mdr.: 56 %
	IFN beta-1a 22 mikrog 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 (60)	IFN beta-1b 250 mikrog s.c. hver anden dag	48	44 %
	IFN beta-1a 30 mikrog i.m. en gang ugentligt	20	5 %
	p-værdi		P<0,005
Calabresi PA et al. Lancet Neurol 2014 (38)	Peg INF 125 mikrog s.c. hver 2. uge	512	Kumuleret risiko efter 48 uger: < 1 %
	Placebo	500	Kumuleret risiko efter 48 uger: < 1 %
	p-værdi		NA