

Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose

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

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for multipel sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	2. juli 2014	Version: 3.1 Dok.nr.: 160563 Offentliggjort: Juli 2014

1 Formål

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

Formålet med dette baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (MS). Baggrundsnotat og behandlingsvejledning omfatter både patienter, som ikke har været i behandling, og patienter der er i behandling.

2 Baggrund

2.1 Introduktion

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

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

Op til 50 % af CIS patienter progredierer i løbet af de første 2 år til et attackvis (recidiverende-remitterende, RRMS) forløb, der er karakteriseret ved anfaldsvise neurologiske udfaldssymptomer af mindst 48 timers varighed og med efterfølgende hel eller delvis remission. Mellem de enkelte attacker er tilstanden stabil uden tegn på sygdomsprogression. De fleste ubehandlede patienter med RRMS overgår efter en årrække til den sekundære progressive fase (SPMS), hvor patienten, uafhængigt af attacker, har progression af sygdomsmanifestationerne.

I sjældne tilfælde ses et forløb med ganske få angreb og ingen eller let invaliditet selv efter mange års sygdom, som af nogle betegnes som benign MS.

Ca. 15 % af patienter med MS har et sygdomsforløb, der betegnes primær progressiv MS (PPMS) med gradvis progredierende symptomer fra sygdomsdebut.

Der er markedsført lægemidler til behandling af CIS, RRMS og SPMS. Der er ingen markedsførte behandlinger til PPMS, som ikke beskrives nærmere her.

2.2 Patientgrundlag

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

3 Lægemidler

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

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

Fagudvalget har vurderet følgende lægemidler

Lægemidler		Godkendte indikationer		
Regime	ATC-kode	CIS	RRMS	SPMS
alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12	L01XC04		X	
dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.	N07XX04		X	
fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.	L04AA27		X 2. linje behandling af RRMS. 1. linje behandling af RRMS med særlig høj sygdomsaktivitet.	
glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.	L03AX13	X	X	
interferon beta-1a 30 mkg i.m. x 1 ugtl. eller 22 mkg eller 44 mkg s.c. x 3 ugtl.	L03AB07	X	X	X med overlejlrede angreb
interferon beta-1b 250 mkg s.c. hver 2. dag (markedsføres i to forskellige devices)	L03AB08	X	X	X med hurtig sygdomsprogression
mitoxantron 12 mg/m ² i.v. hver 3. måned	L01DB07		X	X ¹
natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge	L04AA23		X 2. linje behandling af RRMS. 1. linje behandling af RRMS med særlig høj sygdomsaktivitet.	
teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.	L04AA31		X	

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

4 Metode

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

4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

Fagudvalget har baseret sine anbefalinger på resultater fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser af de omhandlede lægemidler i de godkendte doseringer, publiceret efter peer-review frem til 1. august 2013; for dimethylfumarat dog frem til 1. april 2014. Der er primært anvendt sammenligninger med aktiv komparator; hvor disse ikke findes, har Fagudvalget anvendt placebo-kontrollerede studier.

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

I denne sammenhæng skelnes mellem følgende patientgrupper

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

For CIS-patienter er det kritiske effektmål

- Konversion til klinisk sikker MS

For samtlige RRMS-patientgrupper er de kritiske effektmål

- Årlig relapsrate
- Sygdomsprogression (akkumulerede permanente deficits)

For SPMS-patienter er det kritiske effektmål

- Sygdomsprogression (akkumulerede permanente deficits)

5 Lægemiddelvurdering

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer samt compliance-/conveniencemæssige forhold.

5.1 Effekt og bivirkninger

Effekt på CIS

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

Tabel 1: Effekt på CIS

Forfatter	Regimer	N	Konversionsrate klinisk MS
Jacobs et al. CHAMPS N Engl J Med 2000 [3]	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	193	35 % (3-års kumuleret)
	Placebo	190	50 % (3-års kumuleret)
	Risk ratio (95 % CI)		RR 0,56 (0,38-0,81) p=0,002
Comi et al. REFLEX Lancet Neurol 2012 [4]	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre x ugentligt	171	20,6 % (2-års kumuleret)
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. en x ugentligt	175	21,6 % (2-års kumuleret)
	Placebo	171	37,5 % (2-års kumuleret)
	Hazard ratio (95 % CI) 3 x ugentligt vs. 1 x ugentligt		HR 0,90 (0,56-1,43) p=0,7737
	Hazard ratio (95 % CI) 3 x ugentligt vs. placebo		HR 0,48 (0,31-0,73) p=0,0004
	Hazard ratio (95 % CI) 1 x ugentligt vs. placebo		HR 0,53 (0,35-0,79) p=0,0023
Comi G et al. ETOMS Lancet 2001 [5]	IFN beta-1a 22 mkg s.c. en gang ugentligt	154	34 % (2-års kumuleret)
	Placebo	154	45 % (2-års kumuleret)
	Odds ratio (95 % CI)		OR 0,61 (0,37-0,99) p=0,045
Kappos L et al. BENEFIT Neurology 2006 [6]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	292	23 % (2-års kumuleret)
	Placebo	176	45 % (2-års kumuleret)
	Hazard ratio (95 % CI)		HR 0,50 (0,36-0,70) p<0,0001
Comi et al. PreCISE Lancet 2009 [7]	Glatirameracetat	243	28 % (aflæst 3-års kumuleret)
	Placebo	238	51 % (aflæst 3-års kumuleret)
	Hazard ratio (95 % CI)		HR 0,55 (0,40 – 0,77) p=0,0005

Effekt på RRMS og SPMS

Populationerne i studierne er heterogene hvad angår sygdomsaktiviteten, patienternes status som *de novo* eller tidligere behandlede. Der har med tiden været en tendens til at inkludere patienter med mindre sygdomsaktivitet i form af angreb og mindre akkumulerede permanente deficienser. Dette er en af årsagerne til, at placebo-grupperne viser tegn på faldende årlig angrebsrate i de nyere studier. Dette gør det næsten umuligt at sammenligne behandlingseffekten af forskellige behandlinger ved at sammenligne et placebo-kontrolleret studie med et andet. Desuden har langt de fleste patienter i studierne RRMS, men i enkelte studier er der inkluderet en lille gruppe SPMS-patienter med angreb.

IFN beta

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

INCOMIN-studiet [9], der var et ublindt studie med et lille antal patienter og skæv fordeling af patienterne, viste større klinisk effekt af IFN beta-1b 250 mkg. s.c. hver anden dag sammenlignet med IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt.

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

Ved sammenligning af to doseringer af samme præparat var der kun marginal forskel mellem IFN beta-1a 22 og 44 mkg tre gange ugentligt [12]. IFN beta-1a 60 mkg i.m. en gang ugentligt var ikke mere effektiv end standard-doseringen på 30 mkg en gang ugentligt [13], og IFN beta-1b 500 mkg s.c. hver anden dag var ikke mere effektivt end standarddoseringen på 250 mkg hver anden dag [8]. Disse studier tyder på, at doseringshyppigheden for det enkelte præparat betyder mere end størrelsen af enkelt dosis.

Glatirameracetat

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

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

Natalizumab

Natalizumab har vist sig effektivt til behandling af attackvis MS, idet attackraten under behandling reduceres signifikant i forhold til placebo [19]. Forskellen er væsentligt større end den, der ses i placebokontrollerede undersøgelser af IFN beta og glatirameracetat.

Fingolimod

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

Mitoxantron

Hos patienter med attackvis multipel sklerose og udtalt sygdomsaktivitet, eller patienter med sekundær progressiv MS med eller uden overlejlrede akutte attacker [22-24], medførte behandling med mitoxantron 6-12 mg/m² hver 3. måned en signifikant reduktion i attack-frekvensen og i antallet af patienter med sygdomsprogression.

Teriflunomid

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

Alemtuzumab

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

Dimethylfumarat

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

I DEFINE undersøgttes effekten af dimethylfumarat 240 mg 2 gange dagligt overfor placebo, og der fandtes signifikant lavere attackrate og reduktion af sygdomsprogression. I CONFIRM (n=1.430) sammenlignedes også med placebo, men herudover var der en referencegruppe, der modtog glatirameracetat. Der fandtes signifikant lavere attackrate i de aktivt behandlede grupper sammenlignet med placebo, men ikke reduktion af sygdomsprogression. I en post-hoc sammenligning af dimethylfumarat og glatirameracetat påvises ikke signifikant forskel i attack-raten. De relative risikoreduktioner i den årlige attackrate (vs placebo) var i dimethylfumarat-armen 44 % og i glatirameracetat-armen 29 %. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA)

skriver i sin offentligt tilgængelige assessment report, at en indirekte sammenligning af disse tal som minimum antyder, at der er sammenlignelig effekt [44].

Tabel 2: Effekt på RRMS og SPMS

Forfatter	Regimer	N	Årlig relapsrate	Sygdomsprogression
Durelli et al. INCOMIN Lancet 2002 [9]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	96	0,50	Andel med progression efter 2 år: 13 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	92	0,70	Andel med progression efter 2 år: 30 %
	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
Pantich et al. EVIDENCE Neurology 2002 [10]	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	338	Andel uden relaps efter 24 uger: 63 % efter 48 uger: 52 %	Andel med progression efter 48 uger: 14 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	339	Andel uden relaps efter 24 uger: 75 % efter 48 uger: 62 %	Andel med progression efter 48 uger: 13 %
	Odds ratio/Hazard ratio (95 % CI) efter 24 uger		OR 1,9 (1,3 – 2,6) P=0,0005	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
Koch-Henriksen et al. Neurology 2006 [11]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	158	0,71	Andel med progression efter 2 år: 20,9 %
	IFN beta-1a 22 mkg s.c. en gang ugentligt	143	0,70	Andel med progression efter 2 år: 25,1 %
	p-værdi/Hazard ratio (95 % CI)		p=0,91	HR 0,905 (0,56-1,45) p=0,68
PRISMS group Lancet 1998 [12]	IFN beta-1a 22 mkg s.c. tre gange ugentligt	189	2-årig relapsrate: 1,82	Måneder til progression: 18,5
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	184	2-årig relapsrate: 1,73	Måneder til progression: 21,3
	Placebo	187	2-årig relapsrate: 2,56	Måneder til progression: 11,9
	Odds ratio/Risk ratio (95 % CI) 22 mkg vs placebo		OR 2,01 (1,21-3,35) p≤0,05	RR 0,68 (0,48-0,98) p<0,05
	Odds ratio/Risk ratio (95 % CI) 44 mkg vs placebo		OR 2,57 (1,56-4,25) p < 0,005	RR 0,62 (0,43-0,91) p<0,05
Cohen et al. Neurology 2007 [15]	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	44	Andel uden relaps ved 9 mdr: 52,3 %	NA
	Glatirameracetat 40 mg s.c. en gang dagligt	46	Andel uden relaps ved 9 mdr: 76,1 %	NA
	Risk ratio (95 % CI) og p-værdi		RR 0,50 (0,27-0,91) P=0,0183	NA
Mikol DD et al. REGARD Lancet Neurol 2008 [16]	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	386	0,30	NA
	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	378	0,29	NA
	p-værdi		p=0,828	NA

Fortsætter...

Forfatter	Regimer	N	Årlig relapsrate	Sygdomsprogression
O'Connor P et al. Lancet Neurol 2009 [17]	IFN beta-1b 500 mkg s.c. hver anden dag	899	0,33	Andel med progression efter 2 år: 22 %
	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	897	0,36	Andel med progression efter 2 år: 21 %
	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	448	0,34	Andel med progression efter 2 år: 20 %
	p-værdi 250 mkg vs 500 mkg		p=0,10	p=0,55
	p-værdi 500 mkg vs glatirameracetat		p=0,42	p=0,71
	p-værdi 250 mkg vs glatirameracetat		p=0,79	p=0,68
Lublin F et al. Ann Neurol 2013 [18]	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	259	0,11	Andel med progression efter 3 år: 24,8 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	250	0,16	Andel med progression efter 3 år: 21,6 %
	IFN beta + GA	499	0,12	Andel med progression efter 3 år: 23,9 %
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi GA vs IFN beta + GA		HR 1,10 (0,82-1,46) p=0,27	NS
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi IFN beta vs GA		HR 1,43 (1,04-1,95) p=0,025	NS
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi IFN beta vs IFN beta + GA		NA	NS
Polman et al. AFFIRM NEJM 2006 [19]	Natalizumab	627	0,23	Andel med progression efter 2 år: 17 %
	Placebo	315	0,73	Andel med progression efter 2 år: 29 %
	p-værdi/Hazard Ratio (95 % CI)		p<0,001	HR 0,58 (0,43-0,77) p<0,001
Kappos L et al. FREEDOMS I NEJM 2010 [21]	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	425	0,18	Andel uden progression efter 2 år: 82,3 %
	Fingolimod 1,25 mg p.o./dag	429	0,16	Andel uden progression efter 2 år: 83,4 %
	Placebo	418	0,40	Andel uden progression efter 2 år: 75,9 %
	p-værdi/Hazard Ratio 0,5 mg vs placebo		p<0,001	HR 0,70 (0,52-0,96) p=0,02
	p-værdi/Hazard Ratio 1,25 mg vs placebo		p<0,001	HR 0,68 (0,50-0,93) p=0,02
Cohen JA et al. TRANSFORMS NEJM 2010 [20]	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	429	0,16	Andel uden progression efter 2 år: 94,1 %
	Fingolimod 1,25 mg p.o./dag	420	0,20	Andel uden progression efter 2 år: 93,3 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	431	0,33	Andel uden progression efter 2 år: 92,1 %
	p-værdi 0,5 mg vs IFN beta		p<0,001	p=0,25
	p-værdi 1,25 mg vs IFN beta		p<0,001	p=0,50
Millefiorini E et al. J Neurol 1997 [22]	Mitoxantron 8 mg/m ² I.V. hver måned	27	Andel uden relaps efter 2 år: 63 %	Andel med progression efter 2 år: 7 %
	Placebo	24	Andel uden relaps efter 2 år: 21 %	Andel med progression efter 2 år: 37 %
	p-værdi		p=0,006	p = 0,02

Fortsætter...

Forfatter	Regimer	N	Årlig relapsrate	Sygdomsprogression
Edan G et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 [23]	Mitoxantron	21	0,7	Andel med progression efter 6 mdr: 4,8 %
	Placebo	21	3,0	Andel med progression efter 6 mdr: 28,6 %
	p-værdi		p<0,01	p<0,01
Hartung H-P et al. Lancet 2002 [24]	Mitoxantron	63	0,35	Andel med progression efter 2 år: 7 %
	Placebo	65	1,02	Andel med progression efter 2 år: 19 %
	p-værdi		p=0,001	p=0,05
O'Connor et al. TEMSO NEJM 2011 [25]	Teriflunomid 7 mg p.o 1 x dgl.	366	0,37	Andel med progression efter 2 år: 21,7 %
	Teriflunomid 14 mg p.o 1 x dgl.	359	0,37	20,2 %
	Placebo	363	0,54	27,3 %
	p-værdi/Hazard ratio 7 mg vs. placebo		p<0,001	HR 0,76(0,56-1,05) p=0,08
	p-værdi/Hazard ratio 14 mg vs. placebo		p<0,001	HR 0,70(0,51-0,97) p=0,03
Vermersch et al TENERE Mult Scler 2014 [26]	Teriflunomid 7 mg p.o 1 x dgl.	109	0,41	NA
	Teriflunomid 14 mg p.o 1 x dgl.	111	0,26	NA
	IFN beta-1a 44 mkg s.c tre gange ugentligt	104	0,22	NA
	p-værdi/Hazard ratio 7 mg vs. IFN		p=0,03	NA
	p-værdi/Hazard ratio 14 mg vs. IFN		p=0,59	NA
Cohen J et al. CARE MS I Lancet 2012 [27]	Alemtuzumab 12 mg/dag i 5 dage i måned 0 hhv 3 dage måned 12	376	0,18	Andel med progression efter 2 år: 8,0 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	187	0,39	Andel med progression efter 2 år: 11,1 %
	Hazard ratio		RR 0,45 (0,32-0,63) P<0,0001	HR 0,70 (0,40-1,23) p=0,22
Coles AJ et al. CARE MS II Lancet 2012 [28]	Alemtuzumab 12 mg/dag i 5 dage i måned 0 hhv. 3 dage måned 12	376	0,26	Andel med progression efter 2 år: 12,7 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	187	0,52	Andel med progression efter 2 år: 21,1 %
	Rate ratio/Hazard ratio		RR 0,51 (0,39-0,65) p<0,0001	HR 0,58 (0,38-0,87) p=0,0084
Gold R et al. DEFINE NEJM 2012 [29]	Dimethylfumarat 240 mg p.o 2 x dgl	410	0,17	Andel med progression efter 2 år: 16 %
	Placebo	408	0,36	Andel med progression efter 2 år: 27 %
	p-værdi		p<0,001	p = 0,005
Fox RJ et al CONFIRM NEJM 2012 [30]	Dimethylfumarat 240 mg p.o 2 x dgl.	359	0,22	Andel med progression efter 2 år: 13%
	Glatirameracetat 20 mg s.c en gang dgl.	350	0,29	Andel med progression efter 2 år: 16%
	Placebo	363	0,40	Andel med progression efter 2 år: 17%
	p-værdi dimethylfumarat vs plc		p<0,001	NA
	p-værdi glatirameracetat vs plc		p<0,05	NA

Bivirkninger

IFN beta

Bivirkningsprofilen for de forskellige IFN beta-præparater er stort set ens [31]. De kan inducere leverpåvirkning og thyreoidea peroxidase-antistoffer. De velkendte influenzalignende symptomer aftager eller forsvinder hos mange patienter efter kortere eller længere tids behandling, men kan vare ved længere med IFN beta-1a i.m.

De subkutan administrerede præparater kan i varierende grad medføre ændringer i hud og underhud, så injektionerne ofte bliver sværere at gennemføre og mere smertefulde ved langtidsbehandling. Hudreaktionerne er kun sjældent alvorlige, selvom enkelte tilfælde med nekroser eller abiotrofier er set. Selvom de specifikke bivirkninger er afhængige af administrationsvejen, vurderes den samlede bivirkningsbyrde at være på samme niveau.

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

Glatirameracetat

Glatirameracetat har sædvanligvis ikke systemiske bivirkninger bortset fra sjældnere tilfælde af kortvarigt ildebefindende i tilslutning til injektionerne, men en del patienter får ømme subkutane noduli på injektionsstederne, og også her kan ses abiotrofier med pletvist svind af underhudsvæv.

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

Generelt om injektionsbivirkninger

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

Natalizumab

Under kliniske forsøg med natalizumab er der ikke fundet en væsentlig højere forekomst af infektioner end under behandling med placebo.

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

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

Hos personer, som er JC virus antistofnegative, er risikoen for at få PML tæt ved 0. Hos JC virus antistofpositive patienter i forudgående behandling med immunsuppression øges risikoen med en faktor 4, og behandling udover 24 måneder fordobler risikoen. Højeste risiko har således patienter, der er JC virus antistofpositive, som tidligere har modtaget immunsupprimerende behandling og behandles udover 2 år, hvor risikoen for PML kan estimeres til 11 pr. 1.000 patienter i de følgende 2 år. Hos patienter uden tidligere immunsuppression er risikoen for PML ved behandling udover 2 år, ca. 6 pr. 1000 patienter for hver 2 års behandling [33].

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

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

Fingolimod

Fingolimod er en sphingosin-1-phosphat (S1P) receptor modulator, der medfører en reduktion af lymfocytter i blodbanen. S1P receptorer findes i mange væv, og dette medfører risiko for en række forskellige bivirkninger. Blandt de hyppigste bivirkninger af fingolimod er hovedpine, diarré, rygsmerter, leverenzymstigning, hoste samt øgning af det systoliske blodtryk. Risikoen for infektioner, hyppigst luftvejsinfektioner, er øget, og der er rapporteret 3 tilfælde af dødeligt forløbende herpes infektioner, heraf dog 2 hos patienter, der fik en større dosis end den markedsførte. Der findes S1P-receptor i hjertet, og derfor kan påbegyndelse af behandling med fingolimod medføre et forbigående fald i hjerterefrekvensen og kan være forbundet med forsinkelse af den atrioventrikulære impulsoverledning. Efter første dosis begynder faldet i hjerterefrekvensen 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 hjerterinsufficiens eller betydelig kardiovaskulær sygdom kan være forbundet med risici. Da påbegyndelse af behandling med fingolimod medfører nedsat hjerterefrekvens, må fingolimod ikke gives sammen med visse antiarytmika.

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

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

Mitoxantron

Mitoxantron har betydelige bivirkninger i form af forbigående knoglemarvssuppression med maksimal leuko- og trombocytopeni efter 10-13 dage. Degenerativ kardiomyopati, som kan progredierte til intraktabel hjerterinsufficiens, ses med øget hyppighed med tiltagende kumuleret dosis, men bliver sædvanligvis først signifikant efter kumuleret indgift af ca. 100 mg/m² legemsoverflade. Endvidere ses dosisafhængige generelle cytostatikabivirkninger, bl.a. kvalme og opkastninger, hårtab og infektion i mundhulen.

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

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

Teriflunomid

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

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

Graviditet og amning: Må ikke anvendes under graviditet og amning [45]. Er kontraindiceret til gravide kvinder og kvinder i den fertile alder, som ikke anvender pålidelig antikonception under behandlingen med teriflunomid og efterfølgende, så længe plasmaniveauet er over 0,02 mg/l. Graviditet skal udelukkes, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.6). Teriflunomid ophobes i organismen og udskilles langsomt, således at der går ca. 2 år, før koncentrationen i vævene er så lav, at graviditet kan tilrådes. Ved behandling af kvinder i den fertile alder skal behandleren derfor i samarbejde med patienten specifikt tage hensyn til, at sikker prævention anvendes under behandlingen med teriflunomid. Kvinder, der ønsker at blive gravide, skal på grund af den ophobede mængde af teriflunomid i vævene enten vente i 2 år efter afsluttet behandling eller gennemgå en 11-dages behandling med aktivt kul eller cholestyramin. Teriflunomid påvirker ikke sædkvaliteten hos mænd.

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

Alemtuzumab

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

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

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

Dimethylfumarat

Dimethylfumarat undergår en hurtig hydrolyse til dets primære metabolit monomethylfumarat. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændig belyst. Det er vist, at dimethylfumarat opregulerer Nrf2-afhængige antioxidantgener og på den måde påvirkes det oxidative stress, der er en af de skadelige mekanismer ved inflammatoriske processer. Immunsystemet påvirkes på flere måder i antiinflammatorisk retning, blandt andet ses et gennemsnitligt fald i cirkulerende lymfocytter med ca. 30 %. Der er derfor behov for regelmæssig leukocyt- og differential-tælling. De hyppigste bivirkninger er rødme og varmeformelse (flushing) og diarré, kvalme og øvre og nedre mavesmerter. I en direkte sammenligning med glatirameracetat ses samme andel, der stopper med behandling pga bivirkninger, men injektionsbivirkninger til glatirameracetat forekommer usædvanligt sjældent i studiet. Det er fagudvalgets vurdering, at bivirkningsbyrden ved dimethylfumarat er favorabel sammenlignet med injektionspræparaterne.

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

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

Neutraliserende antistoffer mod IFN beta

Interferon-præparaterne adskiller sig fra hinanden med hensyn til deres tilbøjelighed til at inducere neutraliserende antistoffer (NABs). Betydningen af NABs var indtil for nogle år siden kontroversiel, men en række store studier [34], herunder en dansk undersøgelse baseret på hele den danske kohorte af IFN-behandlede patienter, viste en klar negativ effekt på attackrater af NABs, særligt ved høje koncentrationer [35].

Hyppigheden af NABs er højest ved IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag og lavest ved IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt. [35-37]. NABs induceret af IFN beta-1b forekommer ofte i lavere koncentrationer end NABs induceret af IFN beta 1a. Patienter med NABs induceret af IFN beta-1b har en større sandsynlighed for under fortsat behandling i flere år atter at blive NAB-negative (ca. 50 % efter 3 år afhængigt af titer) end patienter, hvis NAB-positivitet var induceret af IFN beta-1a [38,39]. Der er krydsreaktivitet mellem NABs og alle IFN beta-præparater uanset hvilket præparat, der inducerede NABs [40].

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

Tabel 3: Forekomst af neutraliserende antistoffer

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

5.2 Værdier og præferencer

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

5.3 Compliance/convenience

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

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

Fagudvalget vurderer, at to daglige orale doseringer ikke medfører markant dårligere compliance/adherence end én daglig oral dosering.

5.4 Konklusion vedr. anvendelsen af lægemidlerne

5.4.1. Behandling af CIS

Til CIS-patienter med lav sygdomsaktivitet på MR-scanning **rekommanderes**

- IFN beta-1a i.m. 30 mkg. x 1 ugtl.

Til CIS-patienter med høj sygdomsaktivitet på MR-scanning **rekommanderes**

- IFN beta-1a s.c. 44 mkg. x 3 ugtl.

Begge regimer har god effekt på kliniske outcomes, men på grundlag af EVIDENCE studiet ved RRMS antages den høje dosering at have en kraftigere effekt, og rekommanderes derfor ved høj sygdomsaktivitet.

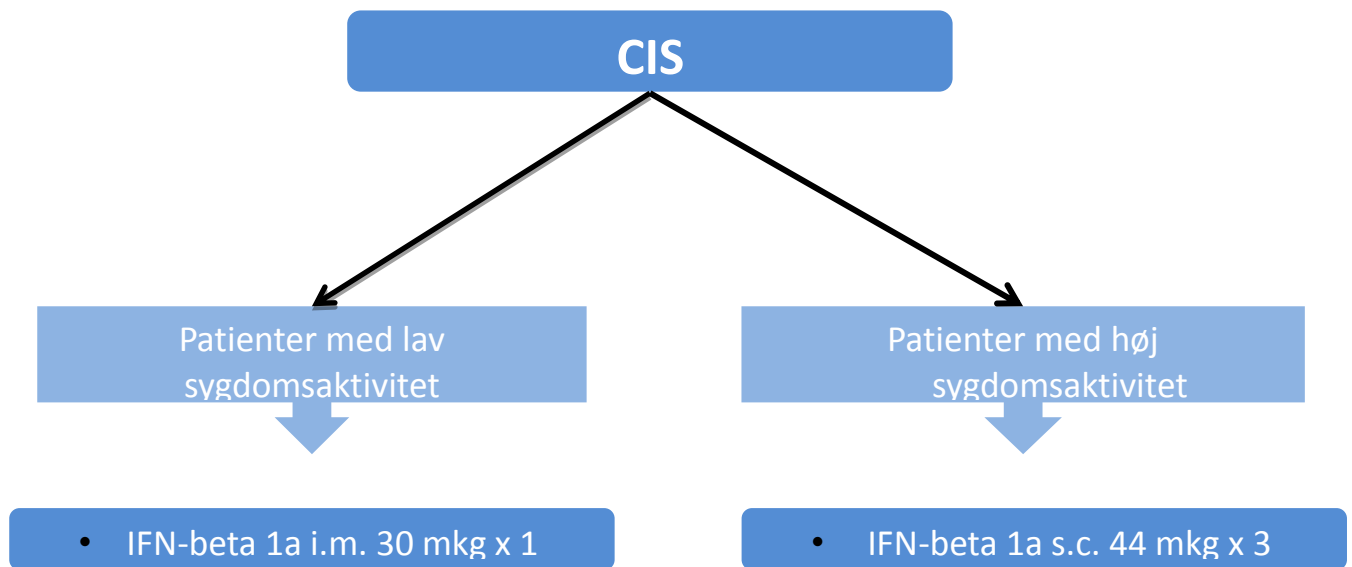
Det skal bemærkes, at IFN beta-1a 44 mkg doseret én gang ugentligt har samme effekt som 44 mkg doseret tre gange ugentligt [4], men at den lave dosis ikke er godkendt til behandling af CIS. Den lave dosis subkutan administreret interferon forventes at medføre samme lave risiko for udvikling af NAbs som den intramuskulært administrerede.

Fagudvalget estimerer, at 90 % af CIS-patienterne med lav sygdomsaktivitet kan behandles med IFN beta-1a i.m. og at 90 % af CIS-patienterne med høj sygdomsaktivitet kan behandles med IFN beta-1a s.c.

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

1. glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
2. IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag.

Disse lægemidler har ved indirekte sammenligning samme effekt som de, der rekommanderes, men skal omvendt injiceres henholdsvis hver 2. dag eller dagligt med deraf følgende risiko for non-adherence. Glatirameracetat medfører ikke influenza-lignende bivirkninger, hvorimod interferonet er forbundet med høj risiko for udvikling af NAbs.



5.4.2. Behandling af RRMS

Her må behandlingsbehov vurderes ud fra disse forskellige kliniske situationer:

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

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

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

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

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

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

Følgende lægemidler **rekommanderes med forbehold** i prioriteret rækkefølge til kvindelige patienter med ønske om børn indenfor de nærmeste år og med gennemsnitlig sygdomsaktivitet

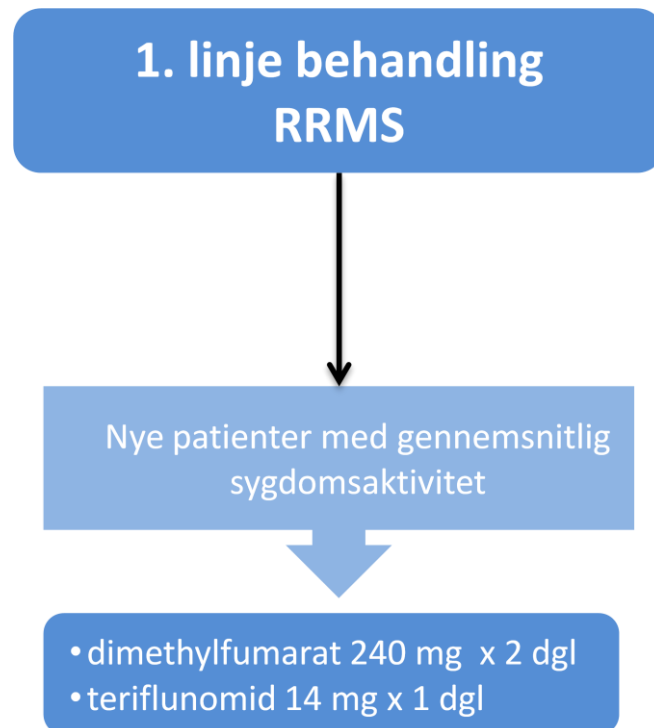
1. IFN beta-1a i.m. 30 mkg. x 1 ugtl.
2. glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl.
3. IFN beta-1a s.c. 44 mkg. x 3 ugtl.
4. IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag

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

Den samlede bivirkningsbyrde for interferonerne vurderes at være på samme niveau. Der ses hurtigere og eventuelt større effekt af IFN beta-1b s.c. og IFN beta-1a s.c. i forhold til IFN beta-1a i.m. Modsat er risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer og injektionshyppigheden mest fordelagtig for IFN beta-1a i.m. og dernæst for IFN beta-1a s.c.

Glatirameracetat har samme effekt som interferonerne og indebærer ikke risiko for udvikling af antistoffer eller influenzalignende bivirkninger. Lægemidlet skal dog injiceres dagligt.

Lægemidlerne kan være en mulighed til patienter, der er utrygge ved nye lægemidler.



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

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

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

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

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

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold**

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

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

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

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

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

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

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

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

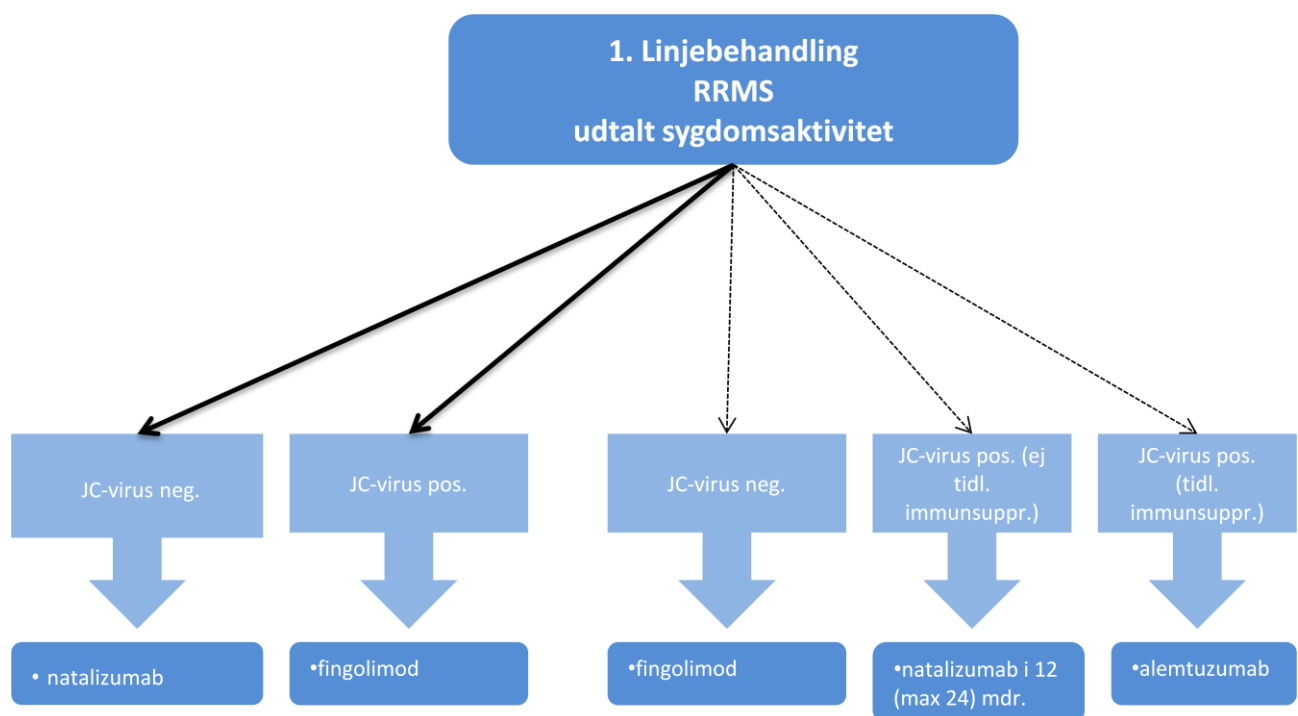
Pga. risikoen for udvikling af PML kan det ikke generelt anbefales at starte behandling med natalizumab hos JC virus antistofpositive patienter, og behandling udover 12-24 måneder hos JC virus antistofpositive patienter må generelt frarådes.

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

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

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

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



III) Patienter som er velbehandlede på nuværende behandling

Her **rekommanderes**

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

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

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

IV) Patienter med sygdomsgennembrud på 1. linjebehandling

Til JC virus antistofnegative patienter **rekommanderes**

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

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

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

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold**

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

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

Til JC virus antistofpositive patienter **rekommanderes**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V) Patienter med betydende bivirkninger på nuværende behandling

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

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

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

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

- det andet orale alternativ

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

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

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

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

Den samlede bivirkningsbyrde for interferonerne vurderes at være på samme niveau. Der ses hurtigere og eventuelt større effekt af IFN beta-1b s.c. og IFN beta-1a s.c. i forhold til IFN beta-1a i.m. Modsat er risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer og injektionshyppigheden mest fordelagtig for IFN beta-1a i.m. og dernæst for IFN beta-1a s.c.

Glatirameracetat har samme effekt som interferonerne, men indebærer ikke risiko for udvikling af antistoffer eller influenzalignende bivirkninger. Lægemidlet skal dog injiceres dagligt.

Behandling udover 2. linje behandlinger

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

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

For patienter med beskedent klinisk sygdomsgennembrud eller udelukkende MR sygdomsgennembrud foreslås som hovedregel skiftet til fingolimod, mens patienter med svære kliniske sygdomsgennembrud kan skifte direkte til alemtuzumab. Patienter i behandling med fingolimod bør, såfremt de er JC virus antistofnegative, behandles med natalizumab, mens JC virus antistof positive patienter bør skifte til alemtuzumab. Endelig kan mitoxantron overvejes i særligt vanskelige og behandlingsrefraktære tilfælde².

5.4.3. Behandling af SPMS

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

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

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

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

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

Lægemidlet er det eneste med den pågældende indikation.

6 Sammenligningsgrundlag

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

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

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på den endelige rekommandationsliste vil bero på de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

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

7 Behandlingskriterier

CIS

Det anbefales, at behandling af patienter med klinisk isoleret syndrom (CIS = første attack af demyeliniserende sygdom) bør tilbydes, når følgende fire 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 i henhold til McDonald kriterier [43] er opfyldt.
- 4) Oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken.

RRMS

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

SPMS

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

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

8 Monitorering af effekten

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

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

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

9 Skiftekræterier

Behandlingen bør ændres/intensiveres:

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

10 Seponeringskræterier/Behandlingsvarighed

Behandlingsophør

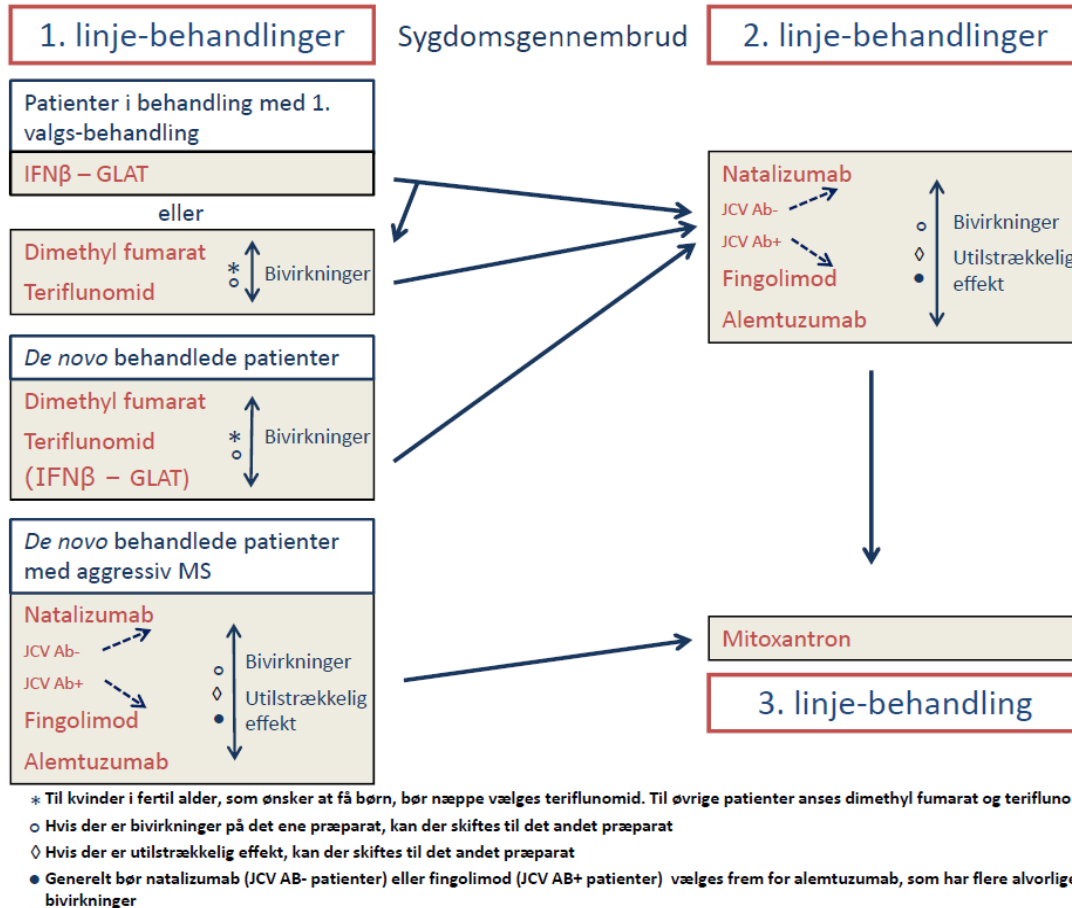
Behandlingsophør skal effektueres eller overvejes ved en række tilstande (se nedenfor). Det er imidlertid også vigtigt i tilfælde, hvor der ikke er direkte kontraindikation mod fortsættelse, at overveje den fortsatte nytte af behandlingen. Det gælder især, når patienter i løbet af behandlingen er gledet ind i den sekundære progressive fase. Denne fase er patogenetisk præget af degenerative forandringer og diffus "slow burning" inflammation, også i den normalt udseende hvide substans og i meninges og er ledsaget af kortikal mikrogliaktivering [36], der er "kompartementaliseret" bag blodhjernebarrieren [37]. Det er derfor sandsynligt, at IFN beta, glatirameracetat og andre substanser, der ikke passerer blodhjernebarrieren, har stærkt begrænset eller manglende virkning i denne fase, og hvis det kliniske forløb tyder herpå, bør patienten tages ud af denne behandling.

Behandlingen bør ophøre:

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

11 Algoritme

Algoritme for behandling af attakvis MS



12 Monitorering af lægemiddelforbruget

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

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

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

13 Revurderingskriterier

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

14 Referencer

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

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

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

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
3.0	Nov 2013	Dette er Fagudvalgets 3. vurdering af terapiområdet
3.1	Juli 2014	Opdateret med dimethylfumarat