

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation 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 Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for multipel sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	3. juli 2014	Version: 3.2 Dok.nr: 163785 Offentliggjort: Juli 2014

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS' hjemmeside, www.rads.dk

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede. Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

Lægemidler

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 attakker
interferon beta-1b 250 mkg s.c. hver 2. dag (markedsføres i to forskellige devices)	L03AB08	X	X	X med hurtig sygdomsprogression
mitoxantron 12 mg/m 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.

Kriterier for igangsætning af behandling

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 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 [41], 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

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.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Fagudvalgets konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper:

Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

For denne lægemiddelrekommandation har RADS valgt kun at monitorere forbruget af 1. valglægemidlet til nydiagnosticerede RRMS-patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet.

Som det fremgår af baggrundsnotatet, er lægemidlerne vurderet ud fra deres effekt, bivirkninger, risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer, samt compliance-aspekter knyttet til lægemidlnes administrationsvej og -hyppighed.

Fagudvalget har vurderet tre helt nye lægemidler (Aubagio, Lemtrada og Tecfidera), og gør opmærksom på, at

- 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.

RADS Fagudvalg vedr. sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose:
Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation

Graviditet og amning

Dimethylfumarat bør ikke anvendes under graviditet og amning pga utilstrækkelige data. Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception.

Teriflunomid må ikke anvendes under graviditet og amning. 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.

CIS

	CIS med lav sygdomsaktivitet	CIS med høj sygdomsaktivitet
1. valg	Avonex (Biogen Idec) 30 mkg i.m. x 1 ugtl.	Rebif (Merck) 44 mkg s.c. x 3 ugtl.
2. valg	Copaxone (Teva) 20 mg s.c. x 1 dgl.	Copaxone (Teva) 20 mg s.c. x 1 dgl.
3. valg	Betaferon (Bayer) 250 mkg s.c. hver 2. dag	Betaferon (Bayer) 250 mkg s.c. hver 2. dag

RRMS

	RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (1.linje)
1. valg*	Aubagio (Genzyme) <i>eller</i> Tecfidera (Biogen Idec) 14 mg p.o. x 1 dgl. 240 mg p.o. x 2 dgl.
2. valg	Avonex (Biogen Idec) 30 mkg i.m. x 1 ugtl.
3. valg	Copaxone (Teva) 20 mg s.c. x 1 dgl.
4. valg	Rebif (Merck) 44 mkg s.c. x 3 ugtl.
5. valg	Betaferon (Bayer) 250 mkg s.c. hver 2. dag

* Frem til 1. dec. 2014 er det op til den enkelte region at fastlægge hvilket af de to lægemidler, som skal anvendes. Når vilkårene for sygehusapotekernes indkøb af de orale lægemidler er kendt, offentliggør RADS en lægemiddelrekommandation, med en entydig angivelse af, hvilket oralt præparat som skal anvendes fra og med 1. dec. 2014.

	RRMS med høj sygdomsaktivitet (1.linje) JC-virus antistof negative	RRMS med høj sygdomsaktivitet (1. linje) JC-virus antistof positive
1. valg	Tysabri (Biogen Idec) 300 mg i.v. hver 4. uge	Gilenya (Orifarm) 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
2. valg	Gilenya (Orifarm) 0,5 mg p.o. x 1 dgl.	Ej tidligere immunsuppressiv behandling: Tysabri (Orifarm) 300 mg i.v. hver 4. uge i 12 (max 24) mdr. Tidligere immunsuppressiv behandling: Lemtrada (Genzyme) 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12.

	Patienter som er velbehandlede på nuværende behandling
1. valg	Fortsætte med aktuelt præparat

	RRMS med sygdomsgennembrud på nuværende behandling JC-virus antistof negative	RRMS med sygdomsgennembrud på nuværende behandling JC-virus antistof positive
1. valg	Tysabri (Biogen Idec) 300 mg i.v. hver 4. uge	Gilenya (Orifarm) 0,5 mg p.o. x 1 dgl.
2. valg	Gilenya (Orifarm) 0,5 mg p.o. x 1 dgl.	Ej tidligere immunsuppressiv behandling: Tysabri (Orifarm) 300 mg i.v. hver 4. uge i 12 (max 24) mdr. Tidligere immunsuppressiv behandling: Lemtrada (Genzyme) 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12.

	RRMS med betydende bivirkninger på IFN beta eller glatirameracetat	RRMS med betydende bivirkninger på det ene orale præparat	RRMS med betydende bivirkninger på teriflunomid og betydende bivirkninger på dimethylfumarat
1. valg*	Aubagio (Genzyme) 14 mg p.o. x 1 dgl. <i>eller</i> Tecfidera (Biogen Idec) 240 mg p.p. x 2 dgl.	Det andet orale alternativ	Avonex (Biogen Idec) 30 mkg i.m. x 1 ugtl.
2. valg			Copaxone (Teva) 20 mg s.c. x 1 dgl.
3. valg			Rebif (Merck) 44 mkg s.c. x 3 ugtl.
4. valg			Betaferon (Bayer) 250 mkg s.c. hver 2. dag

* Frem til 1. dec. 2014 er det op til den enkelte region at fastlægge hvilket af de to lægemidler, som skal anvendes. Når vilkårene for sygehusapotekernes indkøb af de orale lægemidler er kendt, offentliggør RADS en lægemiddelrekommandation, med en entydig angivelse af, hvilket oralt præparat som skal anvendes fra og med 1. dec. 2014.

SPMS

	SPMS med overlejlrede angreb	SPMS med hurtig sygdomsprogression men uden overlejlrede angreb
1. valg	Rebif (Merck) 44 mkg s.c. x 3 ugtl.	Betaferon (Bayer) 250 mkg s.c. hver 2. dag
2. valg	Betaferon (Bayer) 250 mkg s.c. hver 2. dag	

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.

Kriterier for skift af behandling

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

Kriterier for seponering af behandling

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 [34], der er "kompartementaliseret" bag blodhjernebarrieren [35]. 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

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
-----------------------------------	--

Version:	Dato:	Ændring:
3.0	Nov. 2013	Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS 12. nov. 2013.
3.1	Juli 2014	Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS 2. juli 2014.
3.2	Juli 2014	Leverandør af Tysabri rettet.