

## Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose

Medicinerådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 7. juni 2017.

Medicinerådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	1. juli 2017	Version: 4.2 Offentliggjort: Juni 2017
---------------------	--------------	---



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.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for multipel sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

### 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' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

### Konklusion vedr. lægemidlerne

#### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' 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.

	<b>Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception<sup>1</sup>, samt mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje).</b>
<b>1. valg til min. 95 % af populationen</b>	Aubagio
<b>2. valg</b>	Tecfidera
<b>3. valg</b>	Rebif 22 mikrogram

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

	<b>Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception<sup>2</sup></b>
<b>1. valg til min. 80-95 % af populationen</b>	Tecfidera
<b>2. valg</b>	Rebif 22 mikrogram
<b>3. valg</b>	Aubagio

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

	<b>Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception<sup>3</sup> og kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke længere anvender antikonception<sup>4</sup>, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linje lægemiddel</b>
<b>1. valg til min. 50-95 % af populationen</b>	Rebif 22 mikrogram
<b>2. valg</b>	Copaxone 20 mg eller Copaxone 40 mg
<b>3. valg</b>	Plegridy

3 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

4 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

	<b>Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje), og som er JC-virus antistofnegative</b>
<b>1. valg til min. 75 % af populationen</b>	Tysabri
<b>2. valg</b>	Gilenya
<b>3. valg</b>	Lemtrada eller Zinbryta

	<b>Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje), og som er JC- virus antistofpositive</b>
<b>1. valg til min. 80 % af populationen</b>	Gilenya
<b>2. valg</b>	Lemtrada eller Zinbryta
<b>3. valg</b>	NA

	<b>Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling, og som er JC-virus antistofnegative</b>
<b>1. valg til min. 75 % af populationen</b>	Tysabri
<b>2. valg</b>	Gilenya
<b>3. valg</b>	Lemtrada eller Zinbryta

	<b>Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling, og som er JC-virus antistofpositive</b>
<b>1. valg til min. 80 % af populationen</b>	Gilenya
<b>2. valg</b>	Lemtrada eller Zinbryta
<b>3. valg</b>	NA

	<b>Kvinder og mænd med RRMS med betydende bivirkninger på 1. linje behandling</b>
<b>1. valg til min. 70 % af populationen</b>	Aubagio
<b>2. valg</b>	Tecfidera
<b>3. valg</b>	Rebif 22 mikrogram eller Copaxone 20 mg eller Copaxone 40 mg

	<b>Kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje), og som anvender antikonception<sup>5</sup>, samt mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)</b>
<b>1. valg til min. 95 % af populationen</b>	Aubagio
<b>2. valg</b>	Rebif 22 mikrogram
<b>3. valg</b>	Copaxone 20 mg eller Copaxone 40 mg

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

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

7 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

8 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

	<b>Kvinder med CIS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje), og som fortsat anvender antikonception<sup>6</sup> og kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje), og som ikke anvender antikonception<sup>7</sup> og kvinder med CIS, som ikke længere anvender antikonception<sup>8</sup>, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linjelægemiddel.</b>
<b>1. valg til min. 80-95 % af populationen</b>	Rebif 22 mikrogram
<b>2. valg</b>	Copaxone 20 mg eller Copaxone 40 mg
<b>3. valg</b>	Avonex

## Kriterier for igangsætning af behandling

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 (65) 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.

## Monitorering af effekten

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. 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 utilfredsstillende 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
- 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.

## 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 (66). 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 placebokontrollerede 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 genoplussen af sygdomsaktiviteten og høj risiko for udvikling af permanente neurologiske deficit (67).

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.

## Fagudvalgets sammensætning

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

## Ændringslog

Version	Dato	Ændring
3.0	Nov. 2013	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.
3.3	August 2014	ATC-kode og dato rettet.
3.4	Oktober 2014	Angivelse af nye lægemiddelrekommandationer gældende fra 1. januar 2015.
3.5	Januar 2015	Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS 19. januar 2015.
3.6	Februar 2015	Plegridy tilføjet i tabel vedr ptt med betydende bivirkninger.
4.0	December 2015	Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS 7. september 2015.
4.1	Maj 2017	Baseret på baggrundsnotat, som blev godkendt af RADS december 2016 og på nyt Amgros udbud, gældende fra 1. juli 2017.
4.2	Juni 2017	Rettelser i enkelte populationer