

Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attakvis multipel sklerose

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om lægemiddelrekommandationen

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvejet.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan sidestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	6. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	1. december 2019
Dokumentnummer	57110
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 7. november 2019

Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende attakvis multipel sklerose

Formål

Denne lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke specifikke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige at anvende til behandling af patienter inden for terapiområdet attakvis multipel sklerose. Eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger ved behandling i 12 måneder for lægemidler givet i første linje og 48 måneder for lægemidler givet i anden linje.

Opdeling af populationer

Første linje omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet. Anden linje omfatter patienter med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet og patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling.

Behandling op til og under graviditet eller amning forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne. For førstelinjebehandling er populationerne delt op efter graviditetsønske. For andenlinjebehandlinger gælder anbefalingerne også for kvinder med graviditetsønske, under iagttagelse af konkrete fordele og ulemper.

IKKE GÆLDENDE

Første linje: Mænd og kvinder som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske

Medicinrådet har vurderet, at dimethylfumarat og teriflunomid er klinisk ligestillede og kan ligestilles som 1. valg til patienter med attackvis multipel sklerose, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillede med ovenstående, og 3. til 8. valg (lysegrå markering) blev i behandlingsvejledningen givet kategorien ”overvej”, mens 9. valget (grå markering) blev givet kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”. Lægemidler, der blev kategoriseret som ”anvend ikke”, fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Tabel 1: Mænd og kvinder som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske.

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 95 % af patienterne*	Tecfidera (dimethylfumarat)	240 mg p.o. x 2 dgl.
2. valg	Aubagio (teriflunomid)	14 mg p.o. x 1 dgl.
3. valg	Copemyl (glatirameracetat)	20 s.c. mg x 1 dgl.
4. valg	Rebif (interferon beta-1a)	22 µg s.c. x 3 ugtl.
5. valg	Rebif Paranova (interferon beta-1a)	44 µg s.c. x 3 ugtl. (sprøjte)
6. valg	Avonex (interferon beta-1a)	30 µg i.m. x 1 ugtl. (pen)
7. valg	Copaxone (glatirameracetat)	40 mg s.c. x 3 ugtl.
8. valg	Plegridy (peg-interferon beta-1a)	125 µg s.c. hver 2. uge
9. valg	Extavia (interferon beta-1b)	250 µg s.c. hver 2. dag

P.o.: peroral administration, s.c.: subkutan administration, i.m.: intramuskulær administration.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Første linje: Kvinder som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år

Medicinrådet har vurderet, at dimethylfumarat er 1. valg til patienter med attackvis multipel sklerose, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillede med ovenstående, og 2. til 8. valg (lysegrå markering) blev i behandlingsvejledningen givet kategorien ”overvej”, mens 9. valget (grå markering) blev givet kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt. Lægemidler, der blev kategoriseret som ”anvend ikke”, fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Tabel 2: Kvinder som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år.

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 80-95 % af patienterne*	Tecfidera (dimethylfumarat)	240 mg p.o. x 2 dgl.
2. valg	Copemyl (glatirameracetat)	20 s.c. mg x 1 dgl.
3. valg	Rebif (interferon beta-1a)	22 µg s.c. x 3 ugtl.
4. valg	Aubagio (teriflunomid)	14 mg p.o. x 1 dgl.
5. valg	Rebif Paranova (interferon beta-1a)	44 µg s.c. x 3 ugtl. (sprøjte)
6. valg	Avonex (interferon beta-1a)	30 µg i.m. x 1 ugtl. (pen)
7. valg	Copaxone (glatirameracetat)	40 mg s.c. x 3 ugtl.
8. valg	Plegridy (peg-interferon beta-1a)	125 µg s.c. hver 2. uge
9. valg	Extavia (interferon beta-1b)	250 µg s.c. hver 2. dag

P.o: peroral administration, s.c.: subkutan administration, i.m.: intramuskulær administration.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

IKKE LÆGEMIDELREKOMMANDATION

Første linje: Kvinder som ikke anvender antikonception og har graviditetsønske nu

Medicinrådet har vurderet, at glatirameracetat (alle vurderede doseringer) og interferon beta-1a (alle vurderede doseringer) er klinisk ligestillede og kan ligestilles som 1. valg til patienter med attackvis multipel sklerose, som ikke anvender antikonception og har graviditetsønske nu, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillede med ovenstående, og 7. valget (lysegrå markering) blev i behandlingsvejledningen givet kategorien ”overvej”, mens 8. valget (grå markering) blev givet kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”. Lægemidler, der blev kategoriseret som ”anvend ikke”, fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Tabel 3: Kvinder som ikke anvender antikonception og har graviditetsønske nu.

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 50-95 % af patienterne*	Copemyl (glatirameracetat)	20 s.c. mg x 1 dgl.
2. valg	Rebif (interferon beta-1a)	22 µg s.c. x 3 ugtl.
3. valg	Rebif Paranova (interferon beta-1a)	44 µg s.c. x 3 ugtl. (sprøjte)
4. valg	Avonex (interferon beta-1a)	30 µg i.m. x 1 ugtl. (pen)
5. valg	Copaxone (glatirameracetat)	40 mg s.c. x 3 ugtl.
6. valg	Plegridy (peg-interferon beta-1a)	125 µg s.c. hver 2. uge
7. valg	Extavia (interferon beta-1b)	250 µg s.c. hver 2. dag
8. valg	Tecfidera (dimethylfumarat)	240 mg p.o. x 2 dgl.

P.o.: peroral administration, s.c.: subkutan administration, i.m.: intramuskulær administration.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Anden linje: Patienter som er JCV-negative

Medicinrådet har vurderet, at natalizumab er 1. valg til JCV-negative patienter med attackvis multipel sklerose i anden linje, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillede med ovenstående, og fingolimod og ocrelizumab (lysegrå markering) blev i behandlingsvejledningen givet kategorien ”overvej”, mens cladribin (grå markering) blev givet kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”. Lægemidler, der blev kategoriseret som ”anvend ikke”, fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Tabel 4: Patienter som er JCV-negative.

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Tysabri (natalizumab)	300 mg i.v. hver 4. uge
2. valg	Ocrevus (ocrelizumab)	600 mg i.v. hver 6. måned
3. valg	Gilenya (fingolimod)	0,5 mg p.o. x 1 dgl.
4. valg	Mavenclad (cladribin)	1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4.

P.o.: peroral administration, s.c.: subkutan administration.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Anden linje: Patienter som er JCV-positive

Medicinrådet har vurderet, at fingolimod og ocrelizumab (blev kategoriseret som ”overvej”) er ligeværdige og kan ligestilles som mulige 1. valg til JCV-positive patienter med attackvis multipel sklerose i anden linje, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). Cladribin (grå markering) er ikke klinisk ligestillet med ovenstående og blev i behandlingsvejledningen givet kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”. Lægemidler, der blev kategoriseret som ”anvend ikke”, fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Tabel 5: Patienter som er JCV-positive.

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend		
Overvej som 1. valg til 80 % af patienterne*	Ocrevus (ocrelizumab)	600 mg i.v. hver 6. måned
2. valg	Gilenya (fingolimod)	0,5 mg p.o. x 1 dgl.
3. valg	Mavenclad (cladribin)	1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4.

P.o: peroral administration, s.c.: subkutan administration.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet ønskede med denne behandlingsvejledning bl.a. at

- undersøge, om anbefalinger fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS)' Baggrundsnotat fra 2016 vedrørende førstelinjebehandling kan videreføres
- vurdere, om de markedsførte versioner af førstelinjeparatet glatirameracetat er ækvivalente
- gennemgå evidensen vedrørende andenlinjeparaterne systematisk og sammenholde den med en klinisk vurdering
- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle på andenlinjeparaterne, eller om to eller flere kan ligestilles. Herunder foretage en indplacering af cladribin og ocrelizumab.
- vurdere lægemidlerne til andenlinjebehandling på en to-årig og en længere tidshorisont.

I dokumentet "Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose" er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter i den relevante population.

Medicinrådet vurderer derimod, at lægemidler angivet under "overvej" ikke kan betragtes som klinisk ligestillede med lægemidler angivet under "anvend". Medicinrådet finder, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de to kategorier. Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "overvej" heller ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor også betragtes som ligestillede.

For behandling af alle kvinder med graviditetsønske er det en forudsætning, at fordelene af behandlingen frem til konception er større end ulemperne.

Første linje

Første linje omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet. Skifte mellem lægemidler inden for gruppen af førstelinjeparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.

Table 1: Mænd og kvinder som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen*	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl. eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.
Overvej	glatirameracetat 20 s.c. mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugtl. eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugtl. eller peg-interferon beta-1a 125 µg s.c. hver 2. uge
Anvend ikke rutinemæssigt	interferon beta-1b 250 µg s.c. hver 2. dag
Anvend ikke	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Table 2: Kvinder som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend som 1. valg til 80 - 95 % af populationen*	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
Overvej	teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl. eller glatirameracetat 20 s.c. mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugtl. eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugtl. eller peg-interferon beta-1a 125 µg s.c. hver 2. uge
Anvend ikke rutinemæssigt	interferon beta-1b 250 µg s.c. hver 2. dag
Anvend ikke	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tabel 3: Kvinder som ikke anvender antikonception og har graviditetsønske nu.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend som 1. valg til 50 - 95 % af populationen*	glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugtl. eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugtl. eller peg-interferon beta-1a 125 µg s.c. hver 2. uge
Overvej	interferon beta-1b 250 µg s.c. hver 2. dag
Anvend ikke rutinemæssigt	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
Anvend ikke	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Fagudvalget har vurderet, at de former af glatirameracetat, som markedsføres i Danmark, er ækvivalente.

Anden linje

Anden linje omfatter patienter med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet, og patienter som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling.

Tabel 4: Patienter som er JCV- negative.

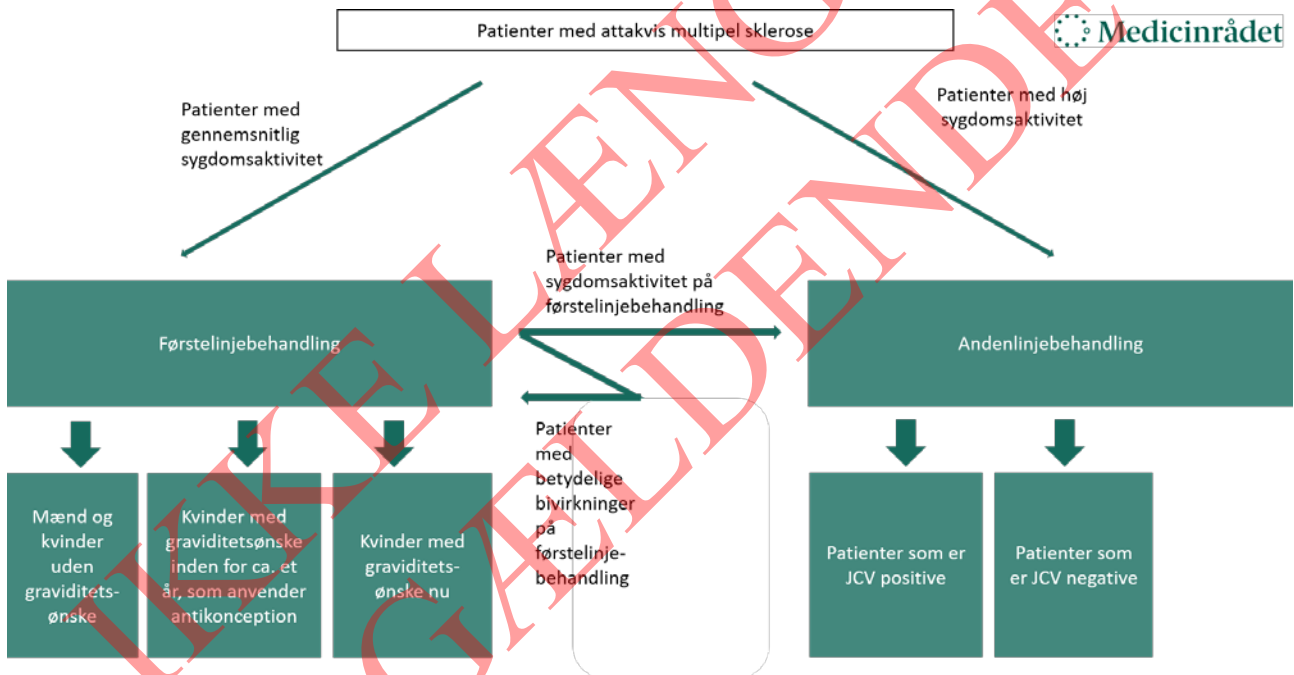
Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend til 80 % af populationen*	natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge
Overvej	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl. eller ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned
Anvend ikke rutinemæssigt	cladribin p.o. 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tabel 5: Patienter som er JCV-positive.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend	
Overvej til 80 % af populationen*	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl. eller ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned
Anvend ikke rutinemæssigt	cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.


Figur 1: Opdeling af patienter med attakvis multipel sklerose

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for igangsætning af behandling

Diagnosen attackvis multipel sklerose stilles på baggrund af McDonald kriterierne fra 2017.

Patienter, der har haft nyligt attack eller sygdomsaktivitet på magnetisk resonans (MR) scanning, tilbydes behandling.

Graviditet og amning

Forholdsreglerne ved behandling med sygdomsmodificerende lægemidler er forskellige, afhængigt af lægemidlets reproduktionstoksicitet. For detaljer omkring de enkelte lægemidler henviser fagudvalget til Den Nationale Behandlingsvejledning fra Dansk Neurologisk Selskab (<http://neuro.dk/wordpress/kliniske-retningslinjer/nbv7/>).

Behandling op til og under graviditet eller amning forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne.

For førstelinjebehandling er populationerne delt op efter graviditetsønske. For andenlinjebehandlinger gælder anbefalingerne også for kvinder med graviditetsønske, under iagttagelse af konkrete fordele og ulemper.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Der skal ved start eller skift af behandlingen, efter tre og seks måneder og derefter hver 6. måned, foretages fuld neurologisk undersøgelse med Expanded Disability Status Scale (EDSS)-scoring. Efter to års behandling hos patienter, som har haft et ukompliceret forløb, kan man overgå til kontrol hver 12. måned ved førstelinjebehandling og hver 6. måned ved andenlinjebehandling. Ved hvert planlagt fremmøde skal der foretages indrapportering til Sclerosebehandlingsregisteret. Fagudvalget anbefaler MR-scanning som standard 1 gang om året for patienter i både første- og andenlinjebehandling.

Nogle patienter, som behandles med interferon beta eller natalizumab, udvikler antistoffer mod lægemidlet, hvilket kan mindske behandlingseffekten. Disse neutraliserende antistoffer (Nabs) skal ved behandling med interferon 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 positive NAb-målinger i træk, bør der skiftes til et andet lægemiddel.

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 til et andet lægemiddel.

Kriterier for skift af behandling

Behandlingen bør ændres/intensiveres:

- Hvis der er utilfredsstillende behandlingseffekt.
- Hvis der er intolerable bivirkninger.

For interferon beta gælder specielt:

- Hvis patienten har udviklet NAbs mod interferon ved to på hinanden følgende målinger med 3-6 måneders interval.

For natalizumab gælder specielt:

- Hvis der er udviklet persisterende NAbs mod natalizumab.
- Hvis patienten under behandling udvikler antistoffer mod JCV.

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

Kriterier for seponering af behandling

Behandlingsophør kan 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.
- Sædvanligvis bør behandling med interferon beta ophøre, hvis patienten er progredieret til EDSS 7,5 eller mere.

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. atakvis multipel sklerose.

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	6. november 2019	Lægemiddelrekommandation for "kvinder som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år" (tabel 2) ændret som følge af fejl i det udvidede sammenligningsgrundlag. Interferon beta-1a og teriflunomid bytter plads i rækkefølgen. Desuden er den nyeste version af behandlingsvejledningen (version 1.1) vedlagt som bilag.