

Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose

Terapiområde	Multipel sklerose
Godkendelsesdato	28.06.2018
Offentliggørelsesdato	28.06.2018
Dokumentnummer	26136
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1	

Forkortelser

9HPT:	<i>9 Hole Peg Test</i>
ARR:	Absolut Risiko Reduktion
CDP:	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CI:	Konfidensinterval
CIS:	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
DMT:	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS:	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention To Treat</i>
i.v.:	intravenøst
JCV:	<i>John Cunningham Virus</i>
MR:	Magnetisk resonansskanning
NEDA:	<i>No Evidence of Disease Activity</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PPMS:	Primær Progressiv Multipel Sklerose
PML:	Progressiv Multifokal Leukoencephalopati
p.o.:	Peroralt
PRO:	<i>Patient Reported Outcomes</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RMS:	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious Adverse Events</i>)
SDMT:	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
SPMS:	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

Indhold

1	Baggrund.....	5
1.1	Beskrivelse af sygdommen	5
1.2	Beskrivelse af behandlingen.....	5
1.2.1	Nuværende behandling af RMS.....	5
2	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	7
2.1	Vedrørende behandlingsparadigmer	8
2.2	Vedrørende førstelinjebehandling	8
2.3	Vedrørende kontrol og seponering	8
3	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med RMS, som er JCV positive?	8
	Population	8
	Intervention.....	9
	Komparator.....	9
	Effektmål.....	9
3.2	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med RMS, som er JCV negative?	9
	Population	9
	Intervention.....	9
	Komparator.....	9
	Effektmål.....	9
3.3	Valg af effektmål.....	10
	Kritiske effektmål.....	11
	Vigtige effektmål	11
	Mindre vigtige effektmål	12
4	Øvrige forhold.....	13
4.1	Opstart, kontrol, skift og seponering af behandling.....	13
4.2	Patienters værdier og præferencer.....	13
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	13
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	14
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	14
5.3	Udvælgelse af litteratur.....	15
6	Kvalitetsvurdering.....	15

7	Databehandling og analyse	15
8	Referencer	16
9	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18

1 Baggrund

1.1 Beskrivelse af sygdommen

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men der findes flere disponerende arvelige og miljømæssige faktorer, som kan medvirke til en autoimmun reaktion mod molekyler på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter), som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med myelinskeder. Sygdommen er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og tab af aksoner [1]. Patienter med MS er i varierende grad præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsforstyrrelser, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer.

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS [2]. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker.

I Danmark har ca. 15.800 personer MS [3], og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-600 personer om året [2,4]. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnosetidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder [5]. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer [5].

1.2 Beskrivelse af behandlingen

Der findes ingen kurativ behandling af MS. Nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTs)). De nuværende DMTs er overvejende virksomme ved attackvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab, undgå attacker og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet. På nuværende tidspunkt er der ikke nogen sygdomsmodificerende behandling af progressiv sklerose, som er anbefalet af Medicinrådet.

1.2.1 Nuværende behandling af RMS

Det nuværende behandlingsparadigme af RMS i Danmark bygger på princippet om eskalation: Patienter behandles først med én gruppe lægemidler, og ved sygdomsaktivitet på denne førstelinjebehandling - eller ved særlig høj sygdomsaktivitet på diagnosetidspunktet - kan en række lægemidler med forventet større effekt, men også tungere bivirkningsprofil, anvendes. Et tilbagevendende diskussionsemne inden for behandlingen af RMS er eksistensen af et muligt terapeutisk vindue, hvor behandlingen forventes at have større effekt, end hvis den gives senere. Denne hypotese bygger på viden om de implicerede patofysiologiske mekanismer, specielt balancen mellem neurodegenerative og inflammatoriske processer [6]. Ved at give højeffektiv behandling tidligt i sygdomsforløbet (såkaldt "induktion") er det hypotetisk set muligt at hæmme sygdomsprogression over lang tid. Der er væsentlige forskelle på kriterierne for behandlings-eskalation i de europæiske lande [7].

I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS [8] anbefales følgende DMTs som førstelinjebehandling af RMS: Dimethylfumarat, glatirameracetat, interferoner og teriflunomid. Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineres klinisk og radiologisk), eller patienter, som stadig har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, kan behandles med andenlinjeparater. Disse lægemidler er vurderet til at have en klinisk betydende større effekt end førstelinjebehandling [8] men også at medføre mere alvorlige bivirkninger. I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS anbefales fire lægemidler: natalizumab, fingolimod, daclizumab og alemtuzumab. Daclizumab er siden behandlingsvejledningen blev udarbejdet trukket af markedet.

De tre lægemidler i anden linje anses for lige effektive, men er prioriteret efter risikoen for alvorlige bivirkninger, hvor alemtuzumab vurderes at have de sværeste [8]. Natalizumab anbefales til patienter, som er John Cunningham-virus (JCV) antistof negative, mens fingolimod anbefales til patienter, som er JCV positive, på grund af risikoen for udvikling af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) under behandling med natalizumab [8]. Patienter, som hverken kan behandles med natalizumab eller fingolimod i klinisk praksis, tilbydes behandling med alemtuzumab.

Hertil kommer, at Medicinrådet siden januar 2017 har anbefalet cladribin og pt. behandler ocrelizumab som mulig standardbehandling i anden linje til patienter med RMS.

Tabel 1: Oversigt over tilgængelige EMA-godkendte sygdomsmodificerende lægemidler til multipel sklerose

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation	Virkningsmekanisme	Dosering
Nuværende førstelinjebehandlinger				
N07XX09	Dimethylfumarat (Tecfidera)	Attakvis MS	Immunmodulerende	240 mg p.o. to gange dagligt
L03AX13	Glatirameracetat (Copaxone, Copemyl)	Attakvis MS og CIS	Immunmodulerende	20 mg s.c. en gang dagligt eller 40 mg tre gange ugentligt
L03AB07	Interferon beta-1a (Avonex, Rebif)	Attakvis MS og CIS	Immunmodulerende	30 mikrog i.m. en gang ugentligt eller 22 mikrog eller 44 mikrog s.c. tre gange ugentligt
L03AB08	Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia)	Attakvis MS og CIS	Immunmodulerende	250 mikrog s.c. hver anden dag
L03AB13	peg-interferon beta -1a (Plegidy)	Attakvis MS og CIS	Immunmodulerende	125 mikrog s.c. hver anden uge
L04AA31	Teriflunomid (Aubagio)	Attakvis MS og CIS	Immunmodulerende middel med antiinflammatoriske egenskaber	14 mg p.o. en gang dagligt

Nuværende andenlinjebehandlinger				
L04AA23	Natalizumab (Tysabri)	Attakvis MS	Monoklonalt antistof, med blokerende virkning, der binder sig til α 4-subuniten og blokerer migration over blod-hjerne barrieren.	300 mg i.v. hver fjerde uge
L04AA27	Fingolimod (Gilenya)	Attakvis MS	Sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator, der blokerer lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne	0,5 mg p.o. en gang dagligt
L04AA34	Alemtuzumab (Lemtrada)	Attakvis MS	Monoklonalt antistof med cytolytisk virkning, rettet mod CD52 der er udtrykt på modne lymfocytter.	12 mg/dag i.v. i fem dage i måned 0 og i tre dage i måned 12
L01BB04	Cladribin (Mavenclad)	Attakvis MS	Purinanalog, immunmodulerende middel. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i T- og B-lymfocytter.	1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
L04AA36	Ocrelizumab (Ocrevus)	Attakvis MS	Monoklonalt antistof med cytolytisk virkning, rettet mod CD20 der overvejende er udtrykt på B-lymfocytter.	600 mg i.v. hver sjette måned
		Tidlig PPMS		

Note: For indikation er konsekvent benyttet "attakvis MS", selvom EMA indikation og produktresumé har varierende indikationer. Dette valg er truffet for overskuelighedens skyld.

2 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Medicinerådet ønsker i denne fælles regionale behandlingsvejledning for multipel sklerose at redegøre for evidensen for de kliniske effekter og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye behandlinger på terapiområdet. Herunder at redegøre for, om der er klinisk betydningsfulde forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles. Medicinerådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

- Evidensen for det nuværende behandlingsparadigme vedrørende RMS vil blive gennemgået, og kriterierne for eskalation af behandlingen eller eventuel tidlig, effektiv behandling kan potentielt blive tydeligere defineret.
- Indplacering af cladribin og ocrelizumab, som er eller forventes under vurdering i Medicinerådet.
- Med en eventuel godkendelse af ocrelizumab til PPMS vil det være relevant at inddrage denne indikation i behandlingsvejledningen.
- Evidensen for brug af rituximab vil blive gennemgået.

Ved godkendelse af indstillingen på Rådsmødet 9. november 2017 blev der udtrykt ønske om, at fagudvalget blev spurgt om følgende:

- Hvad er det anbefalede kontrolparadigme?
- Er en fuld neurologisk undersøgelse nødvendig?
- Kan patient reported outcomes (PRO) bruges?
- Hvad er MR-skanningers placering?
- Hvad med seponering?

2.1 Vedrørende behandlingsparadigmer

Fagudvalget finder, at spørgsmålet om induktionsbehandling eller eskalationsbehandling er yderst relevant, men at der på nuværende tidspunkt ikke er evidensgrundlag for en systematisk sammenligning af principperne for behandling. Fagudvalget ønsker derfor ikke et PICO spørgsmål opstillet angående denne problemstilling.

2.2 Vedrørende førstelinjebehandling

Der er ikke godkendt nye lægemidler eller indikationsudvidelser til førstelinjebehandling eller behandling af isoleret klinisk syndrom (CIS). Fagudvalget ønsker at opdatere litteratursøgningen i det eksisterende baggrundsnotat [1] og vil kun gennemgå evidensen, hvis der er fremkommet afgørende nye studier. Er der ikke fremkommet afgørende nye studier, vurderer fagudvalget, at det nuværende baggrundsnotat er tidssvarende.

For lægemidler, hvor der er væsentlige ændringer i produktresuméet (såsom fjernelse af kontraindikation under graviditet) vil disse blive implementeret i behandlingsvejledningen.

2.3 Vedrørende kontrol og seponering

Disse spørgsmål behandles under "øvrige forhold", se punkt 4.1.

3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de problemstillinger, som vil blive systematisk afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator), samt de effektmål som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

3.1 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med RMS, som er JCV positive?

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.

Intervention

Fingolimod

Alemtuzumab

Cladribin

Ocrelizumab

Rituximab – dette lægemiddel er inkluderet, da Rådet under behandling af indstilling til revision af terapiområdet godkendte, at fagudvalget gennemgår evidensen for brug af rituximab til RMS.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effekt mål

Se tabel 2.

3.2 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med RMS, som er JCV negative?

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.

Intervention

Natalizumab

Fingolimod

Alemtuzumab

Cladribin

Ocrelizumab

Rituximab – dette lægemiddel er inkluderet, da Rådet under behandling af indstilling til revision af terapiområdet godkendte, at fagudvalget gennemgår evidensen for brug af rituximab til RMS.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effekt mål

Se tabel 2.

Angående tidshorisont sammenlignes lægemidlerne både over en tidshorisont på 2 år, og over en længere tidshorisont. Dennes nøjagtige længde vil afhænge af tilgængelige data, men defineres som minimum 4 år. Resultater for de enkelte effektmål og evidensens kvalitet beskrives separat for begge tidshorisonter. Fagudvalgets samlede vægtning af resultaterne for de to tidshorisonter vil afhænge af det eksisterende evidensgrundlag.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 2: Oversigt over valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	10 procentpoints forskel i andel af patienter	Fagudvalgets vurdering
Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	3 procentpoints forskel i andel af patienter, der oplever en SAE	Fagudvalgets vurdering
Årlig attackrate	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	0,1 attack per patient/år	Fagudvalgets vurdering
MR Nye T2 læsioner	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	10 procentpoints forskel i andel af patienter som har 2 nye læsioner	Fagudvalgets vurdering
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (<i>Withdrawals due to adverse events eller Discontinuation of study drug due to adverse events</i>)	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 procentpoints forskel i andelen af patienter, der ophører med behandling grundet bivirkninger	Fagudvalgets vurdering
Livskvalitet MSQOL-54 eller SF-36	Vigtigt	Helbredsrelateret livskvalitet	0,5 standarddeviationer (SD)	Fagudvalgets vurdering
Kognitiv funktion: "Symbol Digit Modality Test" (SDMT)	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	10 procentpoints forskel i andel af patienter der oplever en 10 % reduktion i SDMT	Fagudvalgets vurdering

* **For alle effektmål ønskes data med tidshorisont på 2 år, samt data med længst mulig opfølgningstid.**

For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmålene MR og kognitiv funktion har ikke tidligere været benyttet i vurderingen af nye lægemidler. De resterende effektmål og deres mindste klinisk relevante forskel er tilsvarende de effektmål, der indgik i vurderingen af cladribin og ocrelizumab til RMS. Derfor er fastsættelsen af mindste klinisk relevante forskelle i højere grad tentative for MR og kognitiv funktion.

Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger)

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på minimum 1 eller, hvis baseline EDSS var højere end 5,5, på 0,5. Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring, som fastholdes over 12 uger. Den mindste klinisk relevante forskel mellem interventionerne vurderes af fagudvalget at være på 10 procentpoint i antal patienter. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende de mindste klinisk relevante forskelle for Medicinrådets tidligere vurderinger af nye lægemidler til RMS [9].

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) omfatter alle formodede hændelser registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem hændelse og behandling. SAE er defineret som en hændelse, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Fagudvalget vurderer, at hvis 3 procentpoint færre patienter oplever en SAE, vil det være klinisk relevant. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende de mindste klinisk relevante forskelle for tidligere vurderinger af nye lægemidler til RMS. Desuden ønsker fagudvalget at opgøre alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens for hver intervention.

Vigtige effektmål

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb per patient/år. Dette effektmål betragtes som vigtigt, da forebyggelse af angreb er et behandlingsmål i sig selv, og fravær af angreb forventes at have positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives multipel sklerose og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [10,11]. De nuværende lægemidler, som anbefales til andenlinjebehandling af multipel sklerose, kan reducere den årlige attackrate med 0,2-0,5 per patient/år i forhold til placebo og 0,17 i forhold til interferon [1]. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at en forskel i den årlige attackrate på 0,1 per patient/år er den mindste klinisk relevante forskel mellem interventionerne.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (*Withdrawals due to adverse events* eller

***Discontinuation of study drug due to adverse events*):** På grund af stor forskel i bivirkningsprofil mellem de forskellige DMTs anvendes behandlingsophør grundet uønskede hændelser som et samlet mål for bivirkningstyngden på tværs af lægemidler. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser, vil være klinisk relevant for

merværdien af en intervention frem for en anden. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende de mindste klinisk relevante forskelle for tidligere vurderinger af nye lægemidler til RMS.

Livskvalitet

Fagudvalget ønsker at opgøre livskvalitet målt ved det sygdomsspecifikke livskvalitetsmål MSQOL-54 suppleret med det generiske livskvalitetsmål SF-36. MSQOL-54 er et valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [12,13]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, SF-36. Det inkluderer alle domæner fra SF-36 og har derudover 18 sygdomsspecifikke domæner, som indeholder sundhedstilstand, seksuel funktion, tilfredshed med seksuel funktion, generel livskvalitet, kognitiv funktion, energi og social funktion. Skalaen går fra 0-100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [14]. Fagudvalget inddrager SF-36, som supplerende effektmål for at sikre et bredere evidensgrundlag vedrørende livskvalitet. For begge operationaliseringer af livskvalitet vælger fagudvalget at anvende en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD). Fagudvalgets valg sker i tråd med udvalgets tidligere vurderinger og i henhold til generelle standarder for operationaliseringen i mindste klinisk relevante forskelle for livskvalitet [15,16].

Kognitiv funktion: "Symbol Digit Modality Test" (SDMT)

Fagudvalget finder, det er af meget høj relevans at inkludere et mål for kognitiv funktion, vel vidende at dette er vanskeligt at måle kvantitativt. Der findes flere forskellige instrumenter, og fagudvalget foreslår SDMT, som forekommer at være det lettest anvendelige instrument [17]. En ændring på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld [18]. Fagudvalget fastsætter tentativt den mindste klinisk relevante forskel som en andel på 10 procentpoint af patienter, der oplever en 10 % reduktion i SDMT.

MR

Radiologiske undersøgelser med MR anvendes diagnostisk og som surrogatmål for sygdomsprogression i mange kliniske studier. Fagudvalget har tidligere i vurderinger af nye lægemidler benyttet det kompositte effektmål No Evidence of Disease Activity (NEDA, se nedenfor), men ønsker i nuværende sammenligning af lægemidler at inkludere et effektmål, som kun afspejler radiologiske og ikke kliniske effekter. Fagudvalget har valgt at medtage MR parametre som et vigtigt effektmål, defineret som nye og progredierende T2-læsioner, da fagudvalget mener dette er mest relevant i forhold til behandlingseffekt. Fagudvalget vurderer, at man i klinisk praksis vil overveje behandlingsskift, hvis der er opstået to nye læsioner. Derfor sættes den mindste klinisk relevante forskel som en andel af patienter på 10 procentpoint med to eller flere nye læsioner.

Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

NEDA

I mange nyere kliniske studier benyttes "no evidence of disease activity" (NEDA) som effektmål. Begrebet dækker over ingen klinisk eller radiologisk evidens for sygdomsprogression over en tidsperiode. Fagudvalget vælger at ikke medtage NEDA som et vigtigt effektmål, da det afspejler både kliniske og radiologiske fund, og begge dele er medtaget som vigtige effektmål.

Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer

Forekomsten af neutraliserende antistoffer (NABs) for interferoner, særligt i høje koncentrationer, har vist en klar negativ effekt på attackrater [19]. Dette effektmål indgår også i den tidligere RADS behandlingsvejledning [8]. Neutraliserende antistoffer mod interferoner kan have en vedvarende negativ effekt, da de også kan hæmme kroppens egne interferoner efter endt behandling. NABs betragtes her som et mindre vigtigt effektmål, da de kliniske spørgsmål er rettet mod andenlinjebehandling, hvor interferoner ikke indgår. Selvom nogle patienter udvikler NABs mod eksempelvis natalizumab, betragtes disse ikke som lige så klinisk betydningsfulde som NABs mod interferoner.

25 fods gangtest

Denne funktionelle test er ofte anvendt til patienter med MS og indgår bl.a. i det sammensatte mål Multiple Sclerosis Functional Composite [20]. Fagudvalget finder det ikke relevant både at benytte EDSS score og et funktionel mål for gangfunktion til vurderingen af behandlingseffekt for patienter med RMS.

Overekstremitetsfunktion: "9 Hole Peg Test" (9HPT)

Testen måler den tid det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt, med den dominerende og ikke-dominerende hånd [20]. Fagudvalget finder det ikke relevant at inkludere et mål for overekstremitetsfunktion til vurderingen af behandlingseffekt for patienter med RMS.

4 Øvrige forhold

4.1 Opstart, kontrol, skift og seponering af behandling

Overvejelser om kontrolparadigme, herunder fuld neurologisk undersøgelse, placering af MR scanninger og brugen af "patient reported outcomes", inklusive fagudvalgets dokumentation og kliniske vurdering, vil indgå i afsnittet "øvrige forhold" i den færdige behandlingsvejledning.

Fagudvalget udarbejder, som udgangspunkt, anbefalinger for start af behandling, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

4.2 Patienters værdier og præferencer

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området. Evidensen på området er ofte begrænset, og derfor søges bredt - og også på andre studiedesigns end randomiserede studier - inden for dette domæne.

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets metodehåndbog [21].

For førstelinjebehandling (punkt 3.2) opdateres den litteratursøgning, som blev udført i forbindelse med udarbejdelsen af det eksisterende baggrundsnotat fra RADS [1]. Derudover opdateres behandlingsvejledningen, hvor der er væsentlige opdateringer til produktresuméer.

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Da de kliniske spørgsmål defineret i herværende protokol er meget specifikke og ikke forventes at ville kunne genfindes i kliniske retningslinjer, vil en søgning efter retningslinjer ikke indgå.

5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigtsartikler og randomiserede kontrollerede studier gennemføres i nedenstående databaser. Hvis der ikke fremkommer oversigtsartikler og randomiserede kontrollerede studier med en tidshorisont på minimum 4 år, søges der efter observationelle studier med lang opfølgningstid.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Patientværdier og -præferencer

Søgning efter studier vedr. patientværdier og -præferencer udføres ved anvendelse af validerede søgefiltre, der tilpasses hver database (MEDLINE, Embase og CINAHL).

	MEDLINE	Embase	CINAHL
Systematiske oversigtsartikler, inkl. kvalitative synteser	x	x	x
Primærartikler	x	x	x

Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. For at holde sensitiviteten høj anvendes hverken stoffernes generiske navne eller handelsnavne i søgningen efter studier vedr. patientværdier og -præferencer.

Relevante patientforeninger vil herudover blive kontaktet og inviteret til at indsende potentielt relevante studier og data, der kan belyse patienters værdier og præferencer vedrørende behandling med DMTs.

5.3 Udvalgelse af litteratur

For førstelinjebehandling gennemgår to personer uafhængigt af hinanden den opdaterede litteratursøgning. Fagudvalget tager stilling til, om der er fremkommet nye artikler af afgørende betydning for valg mellem lægemidlerne.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningerne. Ved uoverensstemmelse i inklusion/eksklusion af publikationer afgøres udfaldet ved dialog mellem de to personer, eventuelt ved inklusion af en tredjepart. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes i analysen.

Randomiserede kontrollerede studier inkluderes, hvis de adresserer de opstillede kliniske spørgsmål. Studier inkluderes, hvis de undersøger mindst ét af de definerede lægemidler og/eller placebo.

Identificeringen og udvælgelsen af studier vedr. patientværdier og -præferencer er eksplorativ. Inklusionen afhænger derfor af overlappet mellem identificerede studier (herunder deres studiedesign) og fagudvalgets interesser. Studierne skal dog være empiriske undersøgelser af patienters værdier ved, præferencer for, perspektiver på eller oplevelser af medicinsk behandling af multipel sklerose.

6 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet af de inkluderede randomiserede kontrollerede studier og eventuelle observationelle studier vurderes vha. GRADE.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metoden. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For dikotome effektmål vil relative forskelle beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

For effektmål (f.eks. behandlingsophør på grund af bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis $RR = 0,5$ og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser,

hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. ved brug af netværksmetaanalyser eller Buchers metode [22]). Hvis ingen af ovenstående metoder er mulige, syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden vil fremgå tydeligt.

Afhængigt af de tilgængelige studier vil følgende analysemetoder blive appliceret i prioriteret rækkefølge:

- Netværksmetaanalyse baseret på direkte og indirekte evidens
- Parvise sammenligninger af lægemidler med tilgængelig direkte evidens
- Indirekte sammenligninger af lægemidler, hvor direkte evidens ikke er tilgængelig
- Narrative sammenligninger

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Den endelige analyse af studier vedr. patientværdier og -præferencer afhænger af overlappet mellem identificerede studier og fagudvalgets interesser.

8 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Version 4. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2016. Dok.nr. 266306.
2. Russell MB, Kristensen JK, Hansen BL. Multipel sklerose - Lægehåndbogen [internet]. 2017 [citeret 7. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
3. Magyari M, Laursen B. Scleroseregisteret 2018. 2018.
4. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–32.
5. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):903–12.
6. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545–58.
7. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pflieger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8(2016):35–44.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
9. Generisk HM, Atc-kode CFM. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cladribin til attackvis multipel sklerose. *Medicinrådet.* 2017;1–156.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121–7.
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840–6.
12. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA

Department of Neurology; 1995.

13. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995;4(3):187–206.
14. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res.* 2016;25(12):3119–27.
15. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
16. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2017;
17. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev.* 2010;5(1):69–72.
18. Ralph HB Benedict, John DeLuca, Glenn Phillips, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson RR and MSOAC. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis Ralph. *Mult Scler J.* 2017;23(2s):721–33.
19. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr K -M., Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):817–27.
20. Rudick RA. A clinically meaningful measure of disability. *Am Acad Neurol.* 2010;74(17):S8–15.
21. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;
22. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.

9 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Kristian Storr Overlæge, ph.d.	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Thor Petersen Overlæge, dr. med	Region Midtjylland
Egon Stenager Professor, centerleder, klinikchef	Region Syddanmark
Preben Borring Andersen Overlæge	Inviteret af formanden
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Jeppe Romme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Elisabeth Penninga Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Malene Kappen Krüger Patientrepræsentant	Danske Patienter
Marie Lynning Patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland Sclerosebehandlingsregistret Dansk Neurologisk Selskab

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Lauge Neimann Rasmussen, Tenna Bekker, Bettina Fabricius Christensen, Jan Odgaard-Jensen.