

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af attackvis multipel sklerose

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC kode	L04AA36
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
Forventet EMA Indikation	“Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.”
Godkendelsesdato	18.12.2017
Offentliggørelsesdato	18.12.2017
Dokumentnummer	10038
Versionsnummer	1.0
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ocrelizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?.....	5
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?.....	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.	6
3.4	Valg af effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13

Forkortelser

CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
i.v.	Intravenøst
JCV	<i>John Cunningham Virus</i> antistof
MR	Magnetisk resonans (skanning)
MS	Multipel sklerose
NAbs	Neutraliserende Antistoffer
NEDA	<i>No Evidence of Disease Activity</i>
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
p.o	Per os
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
s.c.	Subkutan injektion
SD	Standard Deviation
SPMS	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ocrelizumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med Attakvis (Recidiverende) Multipel Sklerose (RMS). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til de komparative analyser. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende ocrelizumab modtaget 10.11.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle kritiske og vigtige effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ocrelizumab og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i afsnit 4.

2 Baggrund

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]. MS patienter vil i varierende grad være præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsned-sættelse, 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 attackker.

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [3,4].

2.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den 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 attackker og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet.

I første linje behandles patienter med RMS med interferoner eller syntetiske immunmodulerende lægemidler [5].

Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineres klinisk og radiologisk), eller patienter som stadig har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, kan behandles med andenlinjepræparater. Disse lægemidler er vurderet til at have en klinisk betydende større effekt end førstelinjebehandling [5] men også at medføre mere alvorlige bivirkninger. I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS anbefales fire lægemidler: natalizumab, fingolimod, daclizumab og alemtuzumab. Lægemidlerne anses for lige effektive, men er prioriteret efter risikoen for alvorlige bivirkninger, hvor daclizumab og alemtuzumab vurderes at have de sværeste. Natalizumab anbefales til patienter som er John Cunningham-virus (JCV) antistof negative, mens fingolimod anbefales til patienter, som er JCV positive, grundet risikoen for udvikling af progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) under behandling med natalizumab [6]. Ifølge fagudvalget vil patienter, som hverken kan behandles med natalizumab eller fingolimod, i klinisk praksis oftest tilbydes behandling med alemtuzumab.

Medicinrådet har i november 2017 anbefalet cladribin som andenlinjebehandling til patienter med RMS, men da præcis indplacering i behandlingsvejledning endnu ikke er foretaget, benyttes cladribin ikke som komparator i de nedenstående kliniske spørgsmål.

2.2 Ocrelizumab

Ocrelizumab er et syntetisk immunmodulerende middel, nærmere betegnet et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter. Binding af ocrelizumab til cellernes overflade medfører lysering af disse og dermed depletion af B-lymfocytter.

Den initiale dosis er på 300 mg som gives i.v., efterfulgt af en yderligere dosis på 300 mg to uger senere. Følgende doser, som gives hver 6. måned, er på 600 mg. Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. (eller tilsvarende) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsættende, f.eks. paracetamol.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?

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

Ocrelizumab i.v. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.

Effekt mål

Se tabel 1.

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?

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

Ocrelizumab i.v. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge.

Effekt mål

Se tabel 1.

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.

Intervention

Ocrelizumab i.v. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

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

Effektmål

Se tabel 1.

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningsskema, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [7]. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de nedenfor angivne effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint
Årlig attackrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal attacker per patient/år	Forskel på 0.1 attacker per patient/år
NEDA	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0,5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-
Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer	Mindre vigtig	-	-	-
Kognitiv funktion	Mindre vigtig	-	-	-
Bekvemmelighed	Mindre vigtig	-	-	-

* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af ocrelizumab baseres på en tidshorisont på 2 år.

3.4 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller 0,5, hvis baseline EDSS var højere end 5,5 [10]. EDSS skalaen går fra 0 til 10 med ændringer på 0,5. En højere score betyder forværring af sygdommen. EDSS score fra 1,0 til 4,5 dækker over patienter som stadig har gangfunktion og er baseret på hæmning i otte forskellige funktionelle systemer. En EDSS score på 5,0 til 9,5 er defineret ved manglende gangfunktion [11]. Dette effektmål angives som kritisk, da et mål med behandlingen er at forsinke sygdomsprogression, selvom fagudvalget erkender, at der ikke er klar dokumentation for sammenhængen mellem sygdomsforværring over en kortere tidsperiode (som i kliniske studier) og vedvarende invaliditet [12]. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring, som bekræftes efter 12 uger i løbet af den samlede studie- og opfølgingsperiode. Den mindste klinisk relevante forskel mellem ocrelizumab og komparator vurderes af fagudvalget til at være på 10 procentpoint. Det vil sige, at hvis 10 procentpoint færre patienter oplever vedvarende sygdomsforværring under behandling med ocrelizumab end under behandling med komparator, opfattes dette som en klinisk merværdi af ocrelizumab.

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, 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 for lægemidlets eventuelle merværdi i forhold til komparator. Imidlertid kompliceres sådanne sammenligninger af forskellige bivirkningsprofiler for forskellige lægemidler. Derfor ønskes en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgruppe.

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 må 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 [8,9]. 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]. En forskel i den årlige attackrate på 0,1 per patient/år vurderes af fagudvalget at være den mindste klinisk relevante forskel mellem ocrelizumab og komparator.

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 medtage NEDA som et vigtigt effektmål, da det afspejler både kliniske og radiologiske fund. På trods af argumenterne mod at benytte radiologiske fund som effektmål i sig selv

(se nedenfor under "mindre vigtige effektmål") udtrykte fagudvalget, at beslutninger af betydning for behandling træffes på baggrund af kombination af kliniske og radiologiske fund, hvilket NEDA reflekterer. En forbedring i antallet af patienter som opnår NEDA på 10 procentpoint mellem lægemidlet og komparator vurderes som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (*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 bivirkning, som et samlet mål for bivirkningstygden på tværs af lægemidler. Heri vil alle bivirkninger som leder til behandlingsophør indgå, også dem der ikke klassificeres som SAEs. Dette effektmål indgik i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS som overordnet mål for alvorlige bivirkninger [5]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 5 procentpoint, i andelen af patienter der ophører med behandling grundet bivirkninger, vil være klinisk relevant for merværdien af et lægemiddel i forhold til komparator.

Livskvalitet (målt ved brug af instrumentet MSQOL-54)

MSQOL-54 er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [13,14]. 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 [15]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), også for patienter med MS, og fagudvalget har derfor valgt at anvende en forbedring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [16,17].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med MS, eksempelvis de generiske SF-36 og EQ-SD.

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.

MR skanning

Radiologiske undersøgelser med magnetisk resonans skanning (MR) anvendes diagnostisk og som surrogatmål i mange kliniske studier. Associationer mellem forandringer på MR skanninger over en to-årig periode og invaliditet på lang sigt hos MS patienter blev ikke fundet i et større observationelt studie [12]. Det er tvivlsomt, om nuværende metoder kan vise en klar sammenhæng mellem radiologiske ændringer og effekt af behandling hos enkelte patienter i kortere tidsrum [18]. På baggrund af den manglende evidens og en klinisk vurdering af betydningen af MR fund over en kortere periode har fagudvalget valgt ikke at medtage MR parametre som vigtige eller kritiske effektmål, især fordi MR fund er indeholdt i det vigtige effektmål NEDA.

Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer

Forekomsten af neutraliserende antistoffer (NAbs) for interferoner, særligt i høje koncentrationer, har vist en klar negativ effekt på attakrater [19]. Dette effektmål indgår også i den tidligere RADS behandlingsvejledning [5]. Neutraliserende antistoffer mod interferoner kan have en vedvarende negativ effekt, da de også kan hæmme kroppens egne interferoner efter endt behandling. Eftersom komparator i de ovenstående kliniske spørgsmål ikke er interferon, betragtes NABs her som et mindre vigtigt effektmål.

Selvom nogle patienter udvikler NAb's mod natalizumab, betragtes disse ikke som lige så klinisk betydningsfulde som NAb's mod interferoner.

Kognitiv funktion

Dette er et yderst vigtigt effektmål for patienterne, men fagudvalget finder ikke, der er en valideret metode til kvantificering af kognitiv funktion. Indtil et simpelt og brugbart instrument kan anvendes, betragtes dette effektmål som mindre vigtigt, og aspekter af mentale funktioner er indeholdt i livskvalitet.

Bekvemmelighed

Patienternes værdier og præferencer i forhold til hvor indgribende en behandling er, er naturligvis væsentlige, men intet instrument til måling af dette i forhold til lægemidlet og komparatorer anvendes. Derfor er dette effektmål betragtet som mindre vigtigt, og aspekter af bekvemmelighed er indeholdt i livskvalitet.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings) og fritekstsøgning skal anvendes.

[ocrelizumab, Ocrevus] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	[multiple sclerosis] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
<i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</i>		
[natalizumab, Tysabri] [fingolimod, Gilenya] [alemtuzumab, Lemtrada] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>		

Udover termer for det generiske navn skal handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved kombinationsformuleringer. Det samme gælder for indikationen, inkl. alternative stavemåder.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldttekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldttekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram [<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>].

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldttekst artiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Såfremt der ikke findes direkte randomiserede, kontrollerede studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, vil der søges efter randomiserede, kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Hvis der ikke identificeres randomiserede, kontrollerede studier, vil der søges efter kontrollerede observationsstudier og ukontrollerede studier.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldttekst artikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For effektmål (SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (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, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige. Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderligere overvejelser.

7 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. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvaesenet. 2016. 33 sider.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–32.
4. 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/>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
6. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis B Formål. 2016;1–5.
7. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
8. 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.
9. 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.
10. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
11. Multiple Sclerosis Trust. Multiple Sclerosis Trust - Expanded Disability Status Scale [internet]. 2013 [citeret 16. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
12. Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016;80(4):499–510.
13. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2017;
18. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, De Stefano N, Geurts JGG, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS. *Neurology*. 2017;88(4):403–13.
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.

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Overlæge, ph.d.	Lars Kristian Storr	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
Overlæge, dr. med.	Thor Petersen	Region Midtjylland
Professor, centerleder, klinikchef	Egon Stenager	Region Syddanmark
Overlæge	Preben Borring Andersen	Inviteret af formanden
Overlæge	Said Nasim Ashna	Region Sjælland
Klinisk Farmaceut	Hilde Omestad	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Elisabeth Penninga	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Patient		Danske Patienter
Patientrepræsentant		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlige:</i> Jane Skov	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	Tlf: 21 34 24 86

Projektgruppe i Medicinrådets sekretariat: Jane Skov, Anne Bjørnskov Jensen, Lauge Neimann Rasmussen, Tenna Bekker, Ole Nørgaard, Jan Odgaard Jensen.