

Baggrund for
Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler
til attackvis
multipel sklerose

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 fælles 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.

Definition af en behandlingsvejledning:

Medicinrådets anbefalinger bygger på en gennemgang og vurdering af evidensen for medicinsk behandling af attackvis multipel sklerose, som beskrives i behandlingsvejledningen. Gennem en systematisk litteratursøgning er de kliniske studier fundet, som har undersøgt effekten af behandlinger til attackvis multipel sklerose.

Som beskrevet på forhånd i protokollen har fagudvalget vedr. multipel sklerose valgt at fokusere på effekten målt på vedvarende sygdomsprogression, årlig attackrate, ophør pga bivirkninger, alvorlige uønskede hændelser, livskvalitet og kognitiv funktion. Så vidt muligt er der foretaget statistiske analyser for at sammenligne effekten af de forskellige behandlingsmuligheder.

Evidensen fra studierne er sammenholdt med en klinisk vurdering fra fagudvalget, herunder en vurdering af om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler er ligestillede, dvs. har sammenlignelig effekt og bivirkningsprofil.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	17. december 2019
Offentliggørelsesdato	17. december 2019
Dokumentnummer	66902
Versionsnummer	1.2
Protokolgodkendelse	28. juni 2018

© 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, 17. december 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose.....	6
2.1	Fra evidens til anbefaling	9
3	Formål.....	11
4	Baggrund	11
4.1	Beskrivelse af sygdommen.....	11
4.2	Beskrivelse af behandlingen.....	12
4.2.1	Nuværende behandling af attackvis MS.....	12
5	Metoder.....	15
5.1	Litteratursøgning, -selektion og dataekstraktion	15
5.1.1	Første linje	15
5.1.2	Anden linje	16
5.1.3	Anden linje, længere tidshorisont.....	17
5.1.4	Patientværdier og præferencer.....	18
5.1.5	Øvrige forhold	18
5.2	Statistiske analyser anvendt til besvarelse af spørgsmål vedrørende andenlinjebehandling	19
5.2.1	Netværksmetaanalyser.....	20
5.2.2	Parvise metaanalyser	20
5.3	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	20
6	Resultater.....	20
6.1	Første linje.....	21
6.1.1	Ækvivalens af glatirameracetat.....	21
6.2	Anden linje	21
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	21
6.2.2	Resultater pr. effektmål på den toårige tidshorisont.....	21
6.2.1	Foreløbig konklusion på en toårig tidshorisont	29
6.2.2	Evidensens kvalitet for analyser på en toårig tidshorisont	30
6.2.3	Resultater pr. lægemiddel på en længere tidshorisont	30
6.2.4	Sammenligning mellem lægemidlerne på en længere tidshorisont	34
6.3	MS-patienters værdier og præferencer vedr. medicinsk behandling	38
6.4	Konklusion og indbyrdes placering af lægemidlerne	40
6.4.1	Første linje.....	40
6.4.2	Anden linje	41
6.5	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	41

6.6	Fra evidens til anbefaling	43
7	Medicinrådets anbefaling	46
8	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	48
9	Referencer.....	51
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	55
11	Versionslog.....	56
12	Bilag 1: Kliniske spørgsmål	57
13	Bilag 2: Søgeprotokoller.....	59
14	Bilag 3: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, toårig tidshorisont.....	71
15	Bilag 4: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, studier med lang opfølgningstid (4 år eller mere)	72
16	Bilag 5: Studie- og baselinekarakteristika	73
17	Bilag 6: Evidensens kvalitet	74
18	Bilag 7: Risk of bias	76
19	Bilag 8: Evidensens kvalitet og GRADE	85

1 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CIS:	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
DMT:	<i>Disease Modifying Therapy</i>
ECG:	<i>Electrocardiogram</i>
EDSS:	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
i.v.:	Intravenøst
i.m.:	Intramuskulært
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IQR:	<i>Interquartile range</i>
JCV:	<i>John Cunningham Virus</i>
MD:	Mean difference
MR:	Magnetisk resonansskanning
Nab:	Neutraliserende antistoffer
NEDA:	<i>No Evidence of Disease Activity</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
PPMS:	Primær progressiv multipel sklerose
PML:	Progressiv multifokal leukoencefalopati
p.o.:	Peroralt
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RMS:	Recidiverende multipel sklerose
RR:	Relativ risiko
RRMS:	Recidiverende remitterende multipel sklerose
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious Adverse Events</i>)
s.c.:	Subkutant
SD:	Standard deviation

SDMT: *Symbol Digit Modality Test*

SPMS: Sekundær progressiv multipel sklerose

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af attakvis 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. De to lægemidler cladribin og alemtuzumab, som er placeret i kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt” og ”anvend ikke” i anden linje, kan ikke betragtes som ligestillede. Medicinrådet begrundede dette i en alvorlig bivirkningsprofil for alemtuzumab, både hvad angår velkendte bivirkninger og nye indberettede hændelser, der har ført til en indskrænkning af anvendelsen, mens en EMA undersøgelse pågår.

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 indenfor gruppen af førstelinjeparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.

Tabel 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

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

Tabel 2: Kvinder som anvender antikonception og har graviditetsønske indenfor 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

*%-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	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.

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. 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.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefalinger vedrørende lægemidler til behandling af attackvis MS.

Første linje

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Da der ikke er fremkommet afgørende nye studier siden seneste baggrundsnotat fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) fra 2016, er anbefalingerne herfra videreført:</p> <p>Lægemidlerne interferoner, glatirameracetat, teriflunomid og dimethylfumarat blev vurderet at være lige klinisk effektive. Der er derimod klinisk betydende forskelle mellem de orale lægemidler (dimethylfumarat og teriflunomid) og injektionslægemidlerne (glatirameracetat og interferoner), hvad angår bivirkninger. Her blev injektionslægemidlerne betragtet som mere bivirkningstunge. Derfor anbefales det som hovedregel at anvende orale lægemidler fremfor injektionslægemidler under hensyntagen til graviditetsønske.</p> <p>Fagudvalget har derudover vurderet, at de versioner af glatirameracetat, der markedsføres i Danmark, kan betragtes som ækvivalente.</p>
Andre overvejelser	<p>Underopdelingen af patienter efter graviditetsønske er videreført fra det seneste baggrundsnotat fra RADS. Grundet nye diagnostiske kriterier udgår gruppen af patienter med klinisk isoleret syndrom, da denne ikke længere er relevant i behandlingssammenhæng. Specifikke anbefalinger for patienter, der skal skifte behandling grundet betydende bivirkninger på et injektionspræparat er ikke videreført, da de relaterede til en anderledes klinisk situation.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der blev gennemført en eksplorativ litteratursøgning af patientværdier og præferencer, som ikke gav anledning til at ændre på den indbyrdes placering af lægemidlerne.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet blev af RADS vurderet til at være lav for de indbyrdes placeringer af lægemidlerne til førstelinjebehandling.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, <i>er forskellige</i> for de præparater, som er ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag.</p>

Anden linje

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Lægemidlerne er sammenlignet på en toårig og en længere (minimum fireårig) tidshorisont. På den toårige tidshorisont var der, baseret på randomiserede kliniske studier, ikke dokumentation for at skelne mellem lægemidlerne. På den længere tidshorisont blev bivirkninger vurderet kvalitativt sammen med usikkerheder vedrørende effekt og bivirkninger, og i vurderingen på denne tidshorisont indgik klinisk erfaring. De indbyrdes placeringer af lægemidlerne er foretaget ved en samlet vurdering af de to tidshorisonter.</p> <p>Samlet vurderer fagudvalget, at natalizumab har den mest gunstige og veldokumenterede balance mellem effekt og bivirkninger, så længe patienterne er John Cunningham virus (JCV)-negative og ikke har udviklet neutraliserende antistoffer. For JCV-positive patienter vurderer fagudvalget derimod, at risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) gør balancen mellem effekt og bivirkninger meget ugunstig.</p> <p>For fingolimod er der kendte bivirkninger, som fagudvalget i høj grad betragter som håndterbare. Der kendes færre bivirkninger for ocrelizumab, men her er usikkerheden større. Fagudvalget mener, disse forhold opvejer hinanden, så ocrelizumab og fingolimod kan betragtes som ligestillede, i anden række efter natalizumab. Fagudvalget lægger vægt på, at selvom der ikke er langtidsdata på ocrelizumab, er der gode kliniske erfaringer med andre lægemidler med samme virkningsmekanisme (B-celle-depletion). For patienter, som er JCV-positive vurderer fagudvalget, at disse to lægemidler er ligestillede som førstevalg.</p> <p>Cladribin har, vurderet ud fra registreringsstudiet, en fordelagtig balance mellem effekter og bivirkninger, men usikkerhederne, også omkring irreversibilitet, er meget store. Fagudvalget udtrykker bekymring for, om patienter med sygdomsgennembrud under behandling med cladribin kan tilbydes anden højeffektiv behandling.</p> <p>På baggrund af disse forhold vurderer fagudvalget, at cladribin kan benyttes til patienter, hvor behandling med natalizumab, fingolimod og ocrelizumab ikke er mulig.</p> <p>Alemtuzumab har en velkendt, alvorlig bivirkningsprofil inklusive irreversible bivirkninger. Endvidere er nye alvorlige uønskede hændelser blevet indberettet, hvorfor EMAs sikkerhedskomite har anbefalet restriktioner for lægemidlet i oktober 2019. Fagudvalget vurderer, at alemtuzumab på grund af bivirkningsprofilen ikke kan betragtes som ligestillet med cladribin.</p>
Andre overvejelser	<p>Patienterne er opdelt efter JCV-status, da denne opdeling benyttes i dansk klinisk praksis.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der blev gennemført en eksplorativ litteratursøgning af patientværdier og præferencer, som ikke gav anledning til at ændre på den indbyrdes placering af lægemidlerne.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet er meget lav, da lægemidlerne er sammenlignet narrativt på baggrund af observationelle studier på den længste tidshorisont.</p>

Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, <i>er forskellige</i> for de præparater, som er ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag.</p>
--	--

3 Formål

Dette dokument er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose.

Medicinrådet ønsker med denne behandlingsvejledning at:

- gennemgå evidensen for det nuværende behandlingsparadigme og tydeligt definere kriterierne for eskalation af behandlingen eller eventuel tidlig, højeffektiv behandling.
- undersøge om anbefalinger fra RADS' baggrundsnotat fra 2016 vedrørende førstelinjebehandling kan videreføres.
- vurdere om de markedsførte versioner af førstelinjepreparatet glatirameracetat er ækvivalente.
- gennemgå evidensen vedr. andenlinjepreparaterne systematisk og sammenholde den med en klinisk vurdering.
- vurdere om der er klinisk betydende forskelle på andenlinjepreparaterne eller om to eller flere kan ligestilles. Herunder foretage en indplacering af cladribin og ocrelizumab.
- vurdere lægemidlerne til andenlinjebehandling på en toårig og en længere tidshorisont.
- gennemgå evidensen for brug af rituximab til behandling af attackvis multipel sklerose.

4 Baggrund

4.1 Beskrivelse af sygdommen

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse. Patienterne bliver oftest ramt i alderen 25-45 år, og sygdommen forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men man kender disponerende arvelige og miljømæssige faktorer. Immunforsvaret angriber molekyler på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter), som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med en skede af fedt (myelin). MS er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og tab af aksoner [1]. Patienter med MS kan have 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: attackvis eller recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS), sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) og primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Den hyppigste type er attackvis MS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. Attackvis MS 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 produktresuméer og det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)

indikationer benyttes både betegnelsen RMS og RRMS. I denne litteraturgennemgang har fagudvalget valgt konsekvent at benytte betegnelsen attackvis MS for overskuelighedens skyld.

I 2017 blev der indført nye diagnostiske kriterier for MS [3]. På baggrund af disse er diagnosen CIS ikke relevant i forhold til behandling med sygdomsmodificerende lægemidler. Efter de nye kriterier vil patienter, som opfylder kravene til behandling, definitionsmæssigt have attackvis MS og dermed være omfattet af lægemiddelrekommandationerne for denne patientgruppe. Derfor indeholder denne behandlingsvejledning ikke anbefalinger for patienter med CIS.

I Danmark har ca. 15.800 personer MS [4], og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-600 personer om året [2,5]. Størstedelen af patienterne har attackvis MS, men omkring 10-15 % af patienterne får diagnosen PPMS [6].

4.2 Beskrivelse af behandlingen

Der findes ikke lægemidler, som kan kurere attackvis MS. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMT's)). Målet med behandlingen med DMT's er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab og undgå attacker. Denne behandlingsvejledning er fokuseret på DMT's.

4.2.1 Nuværende behandling af attackvis MS

Inddeling af patienter

Lægemidlerne til behandling af attackvis multipel sklerose er delt op i to grupper i denne systematiske litteraturgennemgang. De kaldes første og anden linje, men det skal ikke opfattes således, at samtlige patienter nødvendigvis vil blive behandlet med et førstelinjelægemiddel først og dernæst med et andenlinjelægemiddel. Det skal derimod forstås således, at de mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler kaldes anden linje og forbeholdes patienter med størst sygdomsaktivitet eller patienter, hvor førstelinjebehandling viser sig ikke at være effektiv nok.

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af førstelinjeparater, omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk). Skift mellem lægemidler indenfor gruppen af førstelinjeparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.

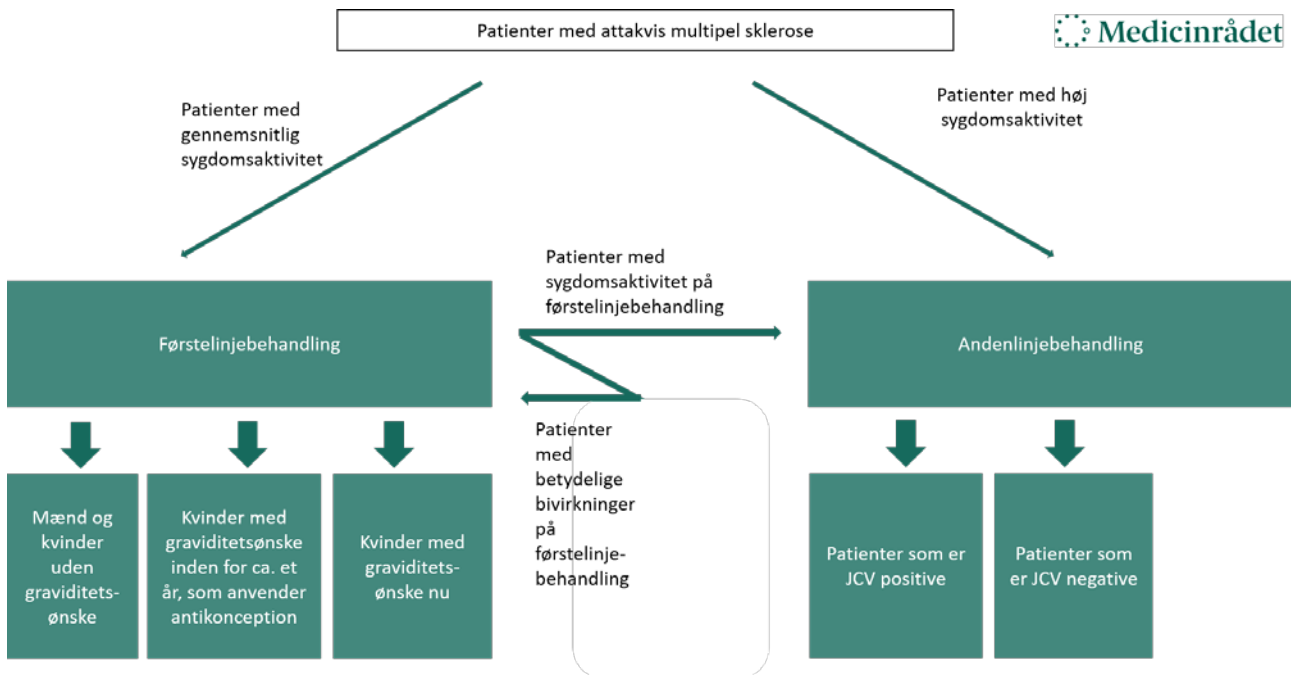
Patienterne, som behandles med lægemidler fra gruppen af førstelinjeparater, opdeles efter graviditetsønske og anvendelse af antikonception. Baggrunden for dette er, at der anbefales forskellige udvaskningsperioder for lægemidlerne inden graviditet.

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjeparater, er

- patienter med fortsat sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk) på et førstelinjeparat
- patienter med høj sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk), som ikke tidligere har været behandlet.

Patienter, som behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjeparater, opdeles yderligere efter, om de har antistoffer for John Cunningham virus (JCV) eller ej. Baggrunden for dette er, at behandling med bl.a. natalizumab i observationelle studier har vist at kunne medføre risiko for den dødelige sygdom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som forårsages af JCV [1].

Opdeling og underopdelinger er skitseret i figur 1.



Figur 1: Opdeling af patienter med attackvis multipel sklerose

Vedrørende behandlingsparadigmer

Det nuværende behandlingsparadigme i Danmark bygger på princippet om eskalation: Patienter behandles først med et lægemiddel fra gruppen af førstelinjelægemidler. Hvis patienten har sygdomsaktivitet på denne behandling, kan patienten behandles med et andenlinjelægemiddel.

Et tilbagevendende diskussionsemne inden for behandlingen af attackvis MS er eksistensen af et muligt terapeutisk vindue. Dette er et tidspunkt tidligt i sygdomsforløbet, 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 [7]. Teorien er, at hvis patienterne får højeffektiv behandling tidligt i sygdomsforløbet, er det muligt at hæmme sygdomsprogression over lang tid. Der er væsentlige forskelle på kriterierne for behandlingseskalaion i de europæiske lande [8].

Fagudvalget finder, at spørgsmålet om tidlig højeffektiv behandling er yderst relevant, men at der på nuværende tidspunkt ikke er evidensgrundlag for en systematisk sammenligning af de to principper for behandling. Fagudvalget har derfor ikke formuleret et klinisk spørgsmål angående denne problemstilling og fastholder opdelingen i første og anden linje.

Vurderede lægemidler
Tabel 6: Oversigt over tilgængelige EMA-godkendte sygdomsmodificerende lægemidler til multipel sklerose.

ATC-kode	Generisk navn (handelsnavn)	Indikation	Virkningsmekanisme	Dosering
Førstelinjebehandlinger				
N07XX09	Dimethylfumarat (Tecfidera)	Attakvis MS	Immunmodulerende	240 mg p.o. to gange dagligt
L03AX13	Glatirameracetat (Copaxone, Copemyl)	Attakvis MS	Immunmodulerende	20 mg s.c. en gang dagligt eller 40 mg tre gange ugentligt
L03AB07	Interferon-beta-1a (Avonex, Rebif)	Attakvis MS	Immunmodulerende	30 µg i.m. en gang ugentligt eller 22 µg eller 44 µg s.c. tre gange ugentligt
L03AB08	Interferon-beta-1b (Betaferon, Extavia)	Attakvis MS	Immunmodulerende	250 µg s.c. hver anden dag
L03AB13	Peg-interferon-beta-1a (Plegridy)	Attakvis MS	Immunmodulerende	125 µg s.c. hver anden uge
L04AA31	Teriflunomid (Aubagio)	Attakvis MS	Immunmodulerende	14 mg p.o. en gang dagligt
Andenlinjebehandlinger				
L04AA23	Natalizumab (Tysabri)	Attakvis MS	Monoklonalt antistof, med blokerende virkning, der binder sig til α4-subuniten og blokerer migration over blod-hjernebarrieren.	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
L04AA40	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

Note: For indikation er konsekvent benyttet "attakvis MS", selvom EMA's indikation og produktresuméer har varierende formuleringer. Dette valg er truffet for overskuelighedens skyld.

5 Metoder

Overordnet ønskede Medicinrådet at videreføre de kliniske spørgsmål og anbefalinger vedrørende lægemidler til første linje fra RADS' baggrundsnotat fra 2016 [1]. Dog med den mulighed, at nye resultater fra randomiserede kliniske studier eller fund vedrørende patientværdier og præferencer kunne påvirke anbefalingerne.

Siden baggrundsnotatet blev offentliggjort, er der godkendt et nyt lægemiddel af typen glatirameracetat, med handelsnavnet Copemyl. EMA betragter dette som et komplekst ikkebiologisk lægemiddel tilsvarende Copaxone. Medicinrådet ønskede en vurdering af, om de to lægemidler er klinisk ækvivalente.

Vurderingen af lægemidler til andenlinjebehandling er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen [9].

Fagudvalget formulerede følgende kliniske spørgsmål vedrørende andenlinjebehandling:

- Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med attackvis MS, som er JCV-negative?
- Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med attackvis MS, som er JCV-positive?

En nærmere beskrivelse af de kliniske spørgsmål kan ses i bilag 1.

5.1 Litteratursøgning, -selektion og dataekstraktion

På baggrund af ovenstående blev der benyttet forskellige tilgange for litteratursøgning og -selektion i forhold til lægemidler til første og anden linje.

Der er desuden anvendt andre tilgange for patientværdier og præferencer og fagudvalgets øvrige overvejelser. Fremgangsmåden er opsummeret i figur 2.

5.1.1 Første linje

Litteratursøgningen fra RADS' baggrundsnotat blev gentaget den 31. august 2018. Søgestrengen er vedlagt som bilag 2. To personer fra sekretariatet screenede uafhængigt af hinanden 459 artikler på titel/abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Herefter blev de 29 tilbageblevne artikler læst på fuldttekstsniveau af fagudvalget. Tvivlsspørgsmål om inklusion blev afgjort ved fælles gennemgang af artiklerne.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne lægemidler i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i opdateringen af litteratursøgningen.

Resultatet af gennemgangen var, at der ikke blev fundet nye randomiserede kliniske studier med relevante effektmål. Der blev dog identificeret nye artikler fra studier, som indgik i RADS' baggrundsnotat fra 2016 [1]. Disse var enten ikke-randomiserede forlængelser, analyser af subpopulationer af patienter eller beskrev effektmål, som ikke var relevante i denne sammenligning (eksempelvis biomarkører).

På baggrund af denne gennemgang konkluderede fagudvalget, der ikke er fremkommet ny afgørende evidens vedr. førstelinjelægemidlerne.

Angående ækvivalensen af forskellige versioner af glatirameracetat blev der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, men taget udgangspunkt i det randomiserede studie bag godkendelsen af Copemyl [10], de to lægemidlers produktresuméer [11,12], de hollandske lægemiddelmyndigheders assessment report vedr. Copemyl [13] og et observationelt studie vedr. Copaxone til kvinder med graviditetsønske [14].

5.1.2 Anden linje

Retningslinjer

Der blev ikke søgt systematisk på retningslinjer, men retningslinjerne fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) blev vurderet. Retningslinjerne fra RADS blev udarbejdet i 2016, men indeholder dog ikke alle de ønskede effektmål og heller ikke alle lægemidler nævnt i de kliniske spørgsmål. Fagudvalget vurderede, at en opdatering og en ny litteratursøgning for primærstudier og systematiske litteraturgennemgange var nødvendig.

Primærlitteratur

Der blev søgt systematisk på primærlitteratur (se bilag 2).

Der blev søgt litteratur til de to kliniske spørgsmål samlet, da fagudvalg og sekretariatet ikke havde kendskab til studier, hvor populationen er opdelt efter JCV-status.

Inklusionskriterier:

- studiedesignet var randomiseret og kontrolleret med to års opfølgningstid
- patienterne skulle være voksne (18 år eller ældre)
- patienterne i studiet havde én af følgende diagnoser:
 - recidiverende multipel sklerose (RMS)
 - recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS)
- studiet indeholdt mindst én af interventionerne
- studiet indeholdt mindst én relevant komparator
- studiet rapporterede mindst ét relevant effektmål
- studiet var rapporteret på engelsk, dansk, norsk eller svensk.

Eksklusionskriterier:

- patienterne havde diagnosen primær progressiv multipel sklerose (PPMS) eller sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) uden attacker.
- patienterne fik interventionen i kombination med et andet lægemiddel til diagnosen (eks. Interferon-beta).

To personer fra sekretariatet screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel/abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Herefter blev hver tilbagebleven artikel læst på fuldtteksts niveau af to personer fra sekretariatet. Tvivlsspørgsmål om inklusion blev afgjort ved fælles gennemgang af artiklerne.

Lægemiddelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne lægemidler i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3.

Der blev inkluderet 20 publikationer til besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Disse er fordelt på otte studier og fem lægemidler. Der blev ikke fundet studier vedrørende rituximab, der opfyldte inklusionskriterierne.

Det fundne, randomiserede kliniske studie af rituximab havde en tidshorisont som var markant kortere end 2 år.

Data fra de 20 publikationer blev ekstraheret af én person fra sekretariatet og efterfølgende kontrolleret ved indtastning i analyse software (Review Manager 5.3 eller Excel).

Til brug for de statistiske analyser søgte sekretariatet desuden specifikt efter studier, som sammenlignede interferon og placebo. Sekretariatet fandt to potentielt relevante studier, hvoraf fagudvalget inkluderede det ene.

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev ikke søgt systematisk på litteraturgennemgange. Studier, der blev identificeret gennem søgningen efter primærlitteraturen, blev ikke anvendt til analyserne, men udelukkende til at krydstjekke referencer og beskrive øvrige forhold.

5.1.3 Anden linje, længere tidshorisont

Primær litteratur

Medicinrådet ønskede, at lægemidlerne i de kliniske spørgsmål skulle sammenlignes både på en toårig tidshorisont, og en tidshorisont på minimum 4 år. Til det sidste formål blev litteratur fra den systematiske søgning udvalgt efter følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Alle studiedesigns med min. 4 års opfølgningstid
- patienterne skulle være voksne (18 år eller ældre)
- patienterne i studiet havde én af følgende diagnoser:
 - recidiverende multipel sklerose (RMS)
 - recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS)
- studiet indeholdt mindst én af interventionerne
- studiet indeholdt mindst én relevant komparator
- studiet rapporterede mindst ét relevant effektmål
- studiet var rapporteret på engelsk, dansk, norsk eller svensk.

Eksklusionskriterier:

- patienterne havde diagnosen primær progressiv multipel sklerose (PPMS) eller sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) uden attacker.
- patienterne fik interventionen i kombination med et andet lægemiddel til diagnosen (eks. Interferon-beta).

To personer fra sekretariatet screenede uafhængigt af hinanden de 26 fundne artikler på fuldtekstsniveau. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev afgjort ved fælles gennemgang af artiklerne. Alle artikler blev screenet på fuldtekst grundet det beskedne antal fremkomne artikler.

Lægemiddelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne lægemidler i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 4.

Der blev inkluderet 18 artikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål på en længere tidshorizont. Der blev inkluderet studier, som indeholdt dokumentation for langtidseffekter af fire af de seks lægemidler, som indgår i de kliniske spørgsmål om andenlinjebehandling. Der blev ikke identificeret artikler omhandlende rituximab og ocrelizumab.

Data fra de 18 inkluderede artikler blev vurderet narrativt for hvert enkelt lægemiddel. Data for effekt og bivirkninger er opsummeret i tabel 12 og 13.

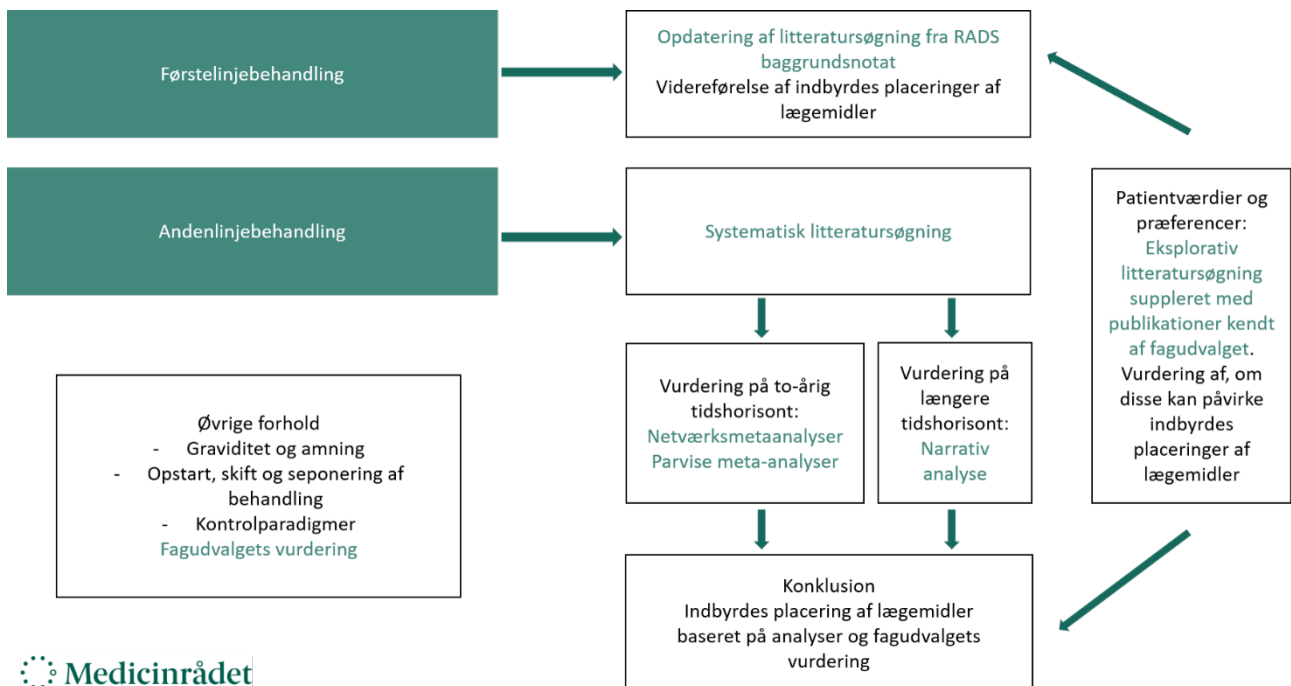
5.1.4 Patientværdier og præferencer

Der er foretaget en eksplorativ systematisk litteratursøgning efter relevante systematiske reviews og kvalitative synteser. Blandt 700 identificerede publikationer blev ét systematisk review inkluderet og vurderet af fagudvalget [33].

Gennem Scleroseforeningen har fagudvalget fået kendskab til 11 studier, som ikke indgår i det systematiske review [34–42], heraf to danske studier [43,44]. Alle studier fokuserer på administrationsform og -frekvens samt patienters præferencer for lægemidlers varierende egenskaber. Fagudvalget tillægger de danske studier højest værdi.

5.1.5 Øvrige forhold

For dette afsnit er der ikke udført systematiske litteratursøgninger, og anbefalingerne beror derfor på fagudvalgets kliniske erfaringer.



Figur 2: Oversigt over fremgangsmåden

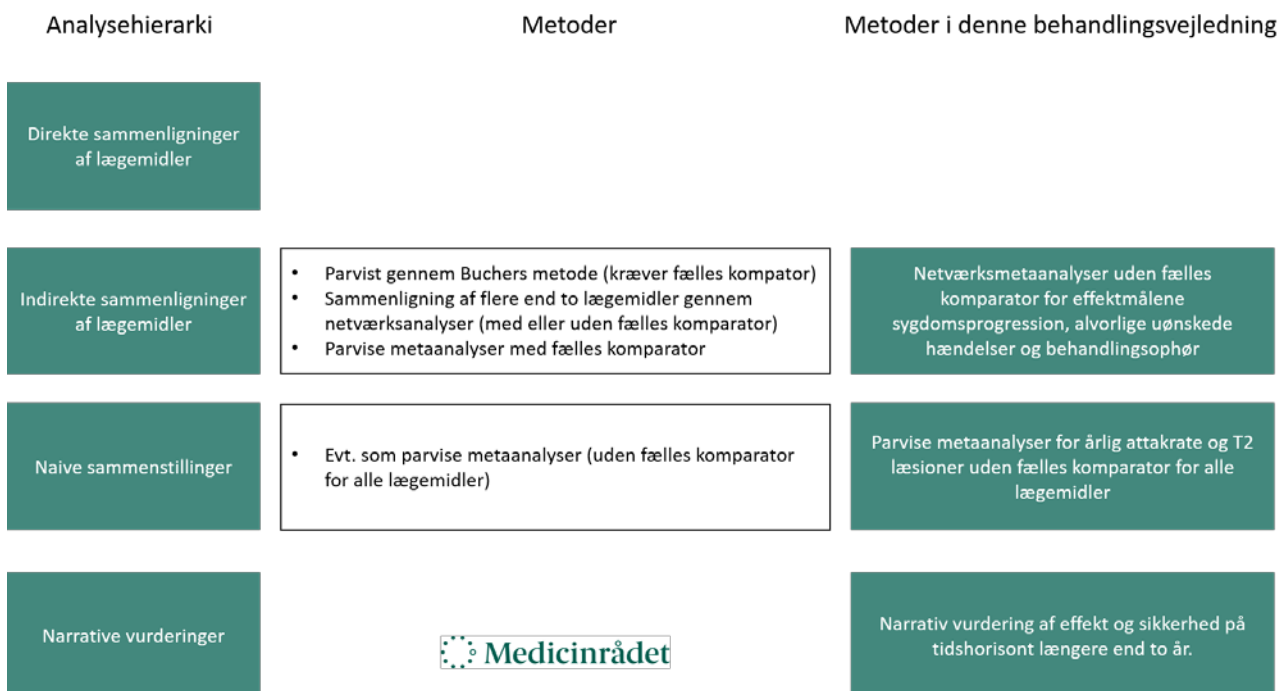
5.2 Statistiske analyser anvendt til besvarelse af spørgsmål vedrørende andenlinjebehandling

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidlerne er direkte sammenligninger i randomiserede, kliniske studier. Er sådanne ikke tilgængelige, kan man udføre indirekte sammenligninger gennem en fælles komparator, f.eks. med Buchers metode. Hvis flere end to lægemidler skal sammenlignes, kan man anvende en netværksmetaanalyse (NMA). NMA'en gør det desuden muligt at sammenligne lægemidler, der ikke har en fælles komparator. Hvor denne analyse heller ikke er mulig, kan man foretage naive sammenligninger af lægemidlerne.

I denne behandlingsvejledning indgik ingen randomiserede studier med direkte sammenligninger mellem lægemidler. I de randomiserede, kliniske studier med en tidshorisont på op til to år var lægemidlerne enten sammenlignet med interferon eller placebo. Derfor var det ikke muligt at udføre indirekte sammenligninger af alle lægemidler gennem en fælles komparator. I stedet opstillede sekretariatet en NMA, hvor en sammenligning mellem interferon beta-1a og placebo bandt netværket sammen. Denne analyse kunne sekretariatet gennemføre for de tre effektmål (vedvarende sygdomsforværring, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet bivirkninger), hvor interferon-beta-1a og placebo var sammenlignet direkte. For to andre effektmål (årlig attackrate og MR-læsioner), hvor der ikke fandtes data for en sammenligning mellem interferon beta-1a og placebo, blev lægemidlerne sammenstillet naivt gennem parvise metaanalyser. For effektmålene livskvalitet og kognitiv funktion kunne en kvantitativ vurdering ikke foretages.

For vurderingen af lægemidlerne på en længere tidshorisont har sekretariat og fagudvalget udført en narrativ beskrivelse af studier af observationel karakter, oftest afblindede forlængelser (såkaldte *extension studies*) af randomiserede kliniske studier.

Figur 3 illustrerer analysehierarkiet, giver eksempler på metoder og viser de benyttede metoder i denne behandlingsvejledning.



Figur 3: De anvendte metoder i denne behandlingsvejledning

5.2.1 Netværksmetaanalyser

Fagudvalget vurderede, at studiepopulationerne er tilstrækkeligt ens til at gennemføre en netværksmetaanalyse (NMA), baseret på studierne baselinekarakteristika (se bilag 5).

Sekretariatet gennemførte separate NMA'er for de lægemidler og effektmål, hvor der var data for lægemidlerne og for komparatorerne interferon-beta 1a og placebo. Analyserne blev baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [15]. Sekretariatet gennemførte alle netværksmetaanalyser i Winbugs version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser var baseret på *binomial likelihoods* for dikotome effektmål.

Resultaterne af NMA'erne præsenteres i en tabel som parvise sammenligninger mellem lægemidlerne samt mellem hvert lægemiddel og placebo samt interferon. Det er de relative forskelle, der angives i tabellerne. Hvis der er statistisk signifikante effektforskelle mellem to lægemidler, vil de absolutte forskelle blive vurderet i forhold til den definerede mindste klinisk relevante forskel.

5.2.2 Parvise metaanalyser

Hvor det ikke var muligt at foretage indirekte sammenligninger med NMA'er, blev studier, hvor lægemidlerne bliver sammenlignet med placebo/interferon-beta-1a, syntetiseret i parvise metaanalyser og præsenteret i *forest plots*.

I de udarbejdede forest plots er der for hvert af de undersøgte lægemidler en enkeltstående metaanalyse kaldet *Subtotal*, hvor resultaterne for det enkelte lægemiddel sammenlignet med komparator er præsenteret. For det binære effektmål T2-læsioner er effektforskellene præsenteret som relativ risiko (RR) og med angivelse af 95 % konfidensinterval (CI). For årlig attackrate er effektforskellene præsenteret som en *mean difference* (MD) og med angivelse af 95 % CI.

Under *Subtotal* præsenteres desuden flere mål for inkonsistensen eller heterogeniteten i de inkluderede studier. Er studieresultaterne ikke ensartede, bliver heterogeniteten beskrevet ved det såkaldte I^2 -index. Et I^2 under 25 % indikerer, at heterogeniteten ikke er af betydning; I^2 større end 50 % indikerer, at resultaterne er vanskelige at fortolke, da metaanalysen ikke umiddelbart er baseret på studier, der er egnet til at blive slået sammen. I de tilfælde, hvor inkonsistensen er høj, har sekretariat og fagudvalg inddraget dette forhold i vurderingen af lægemidlerne og i vurderingen af evidensens kvalitet (på domænet *inkonsistens*).

5.3 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for andenlinjebehandling, og resultaterne er præsenteret pr. effektmål (se bilag 8). Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

6 Resultater

Her gennemgås studiekarakteristika, resultater og den foreløbige indbyrdes placering af lægemidler. Denne bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene.

6.1 Første linje

6.1.1 Ækvivalens af glatirameracetat

Fagudvalget har på baggrund af GATE-studiet [10] vurderet, om Copaxone og Copemyl kan betragtes som ækvivalente. Dette var et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie med tre arme: Copaxone (n = 357), Copemyl (n = 353) og placebo (n = 84). Studiet varede i 9 måneder, og det primære effektmål var Gd+ læsioner på MR-scanninger. Der var ikke signifikant forskel mellem patienter behandlet med Copaxone og Copemyl, hvad angik effekt eller bivirkninger. Der var signifikant forskel på det primære effektmål mellem patienter, som modtog aktiv behandling og patienter, som fik placebo. På den baggrund konkluderer fagudvalget, at de to lægemidler kan betragtes som klinisk ækvivalente. Den hollandske *assessment report* kom til samme konklusion [13].

Hvad angår kvinder med graviditetsønske, betragter fagudvalget også de to lægemidler som klinisk ækvivalente, da produktresumeerne er enslydende omkring forhold angående graviditet [11,12]. Fagudvalget noterer, at der ikke er evidens for dette, men ligestillingen er baseret på biologisk plausibilitet. Copaxone er godkendt til kvinder med graviditetsønske baseret på et stort observationelt materiale [14], og denne godkendelse er overført til Copemyl.

6.2 Anden linje

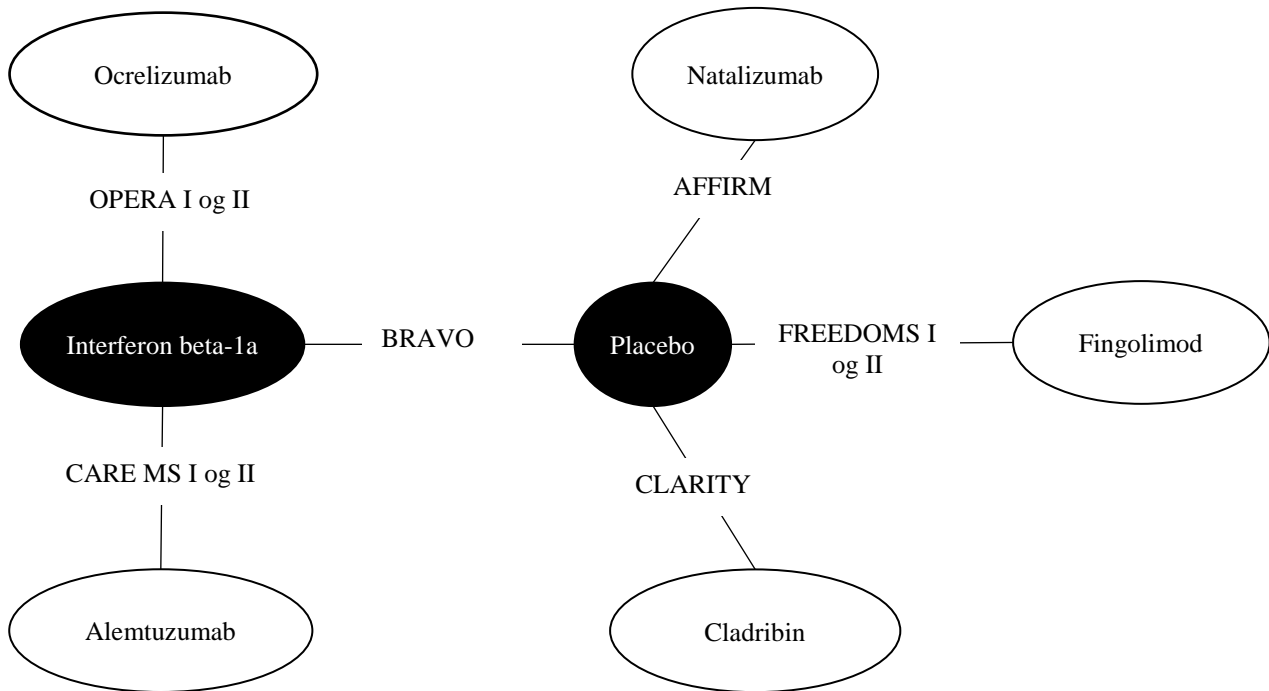
6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Overordnet var der ikke betydende forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier (se bilag 5). Alle gennemgange er baseret på en blandet population, som ikke er delt op i JCV-positive og JCV-negative patienter.

6.2.2 Resultater pr. effektmål på den toårige tidshorisont

Figur 3 viser analysehierarkiet for at opnå det bedst mulige evidensgrundlag. Ingen af andenlinjebehandlingerne er sammenlignet direkte. To (ocrelizumab og alemtuzumab) er sammenlignet med interferon-beta-1a, og tre (cladribin, fingolimod og natalizumab) er sammenlignet med placebo. Det var derfor ikke muligt at sammenligne lægemidlerne parvist og indirekte med Buchers metode.

Andenlinjebehandlingerne sammenlignes i stedet i en NMA, som bindes sammen af en sammenligning mellem interferon-beta-1a og placebo. Sekretariatet udførte en litteratursøgning på denne sammenligning og fandt to potentielt relevante studier. PRISMS-studiet [16] blev publiceret i 1998. Fagudvalget vurderede, at attackraten i løbet af opfølgningstiden i PRISMS-studiet var meget høj sammenlignet med de nyere studier, der inkluderes i analyserne, og at studiet dermed ikke er sammenligneligt med de øvrige studier. BRAVO-studiet [17] blev publiceret i 2014 og undersøger lægemidlet laquinimod, men inkluderer også en studiearm med interferon-beta-1a og én med placebo. Fagudvalget vurderede, at BRAVO-studiet var sammenligneligt med de øvrige studier, både i forhold til baselinekarakteristika og sygdomsprogression i opfølgningstiden. Interferon-beta-1a blev i BRAVO-studiet givet som 30 µg i.m. én gang ugentligt, mens de øvrige studier (OPERA I+II og CARE MS I+II) anvendte 44 µg s.c. tre gange ugentligt. Fagudvalget vurderede, at disse doseringer kan betragtes som ækvivalente, og de er ligeledes ligestillet i RADS' baggrundsnotatet fra 2016. BRAVO-studiet blev på denne baggrund inkluderet i NMA'en for at bidrage med data til sammenligningen mellem interferon-beta-1a og placebo. Netværket er illustreret i figur 4.



Figur 4. Oversigt over inkluderede studier i netværksmetaanalysen

BRAVO-studiet, der sammenligner interferon med placebo, indeholdt kun information om tre af de præspecificerede effektmål:

- Vedvarende sygdomsforværring (kritisk)
- Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)
- Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtigt)

NMA'en kan kun besvare den del af de kliniske spørgsmål, der vedrører disse effektmål.

De øvrige præspecificerede effektmål er:

- Årlig attackrate (vigtigt)
- Livskvalitet (vigtigt)
- Kognitiv funktion (vigtigt)
- MR - nye T2-læsioner (vigtigt)

For disse kunne der ikke udføres sammenlignende analyser, der inkluderer alle lægemidlerne. I stedet blev der udført parvise metaanalyser for lægemidler, der har interferon-beta-1a som komparator og lægemidler, der har placebo som komparator hver for sig. Resultaterne af disse analyser er præsenteret i forest plots.

Vedvarende sygdomsforværring, bekræftet efter 12 uger (kritisk)

Vedvarende sygdomsforværring 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 forværring af sygdommen. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring, som fastholdes over 12 uger.

Effektmålet indgår i alle studier, undtagen de der vedrører alemtuzumab (CARE-MS I og II), dermed er det ikke muligt at sammenligne alemtuzumab med de øvrige lægemidler for dette effektmål. Studierne vedr. alemtuzumab indeholder dog information om sygdomsprogression bekræftet over 24 uger.

Effektforskellene er i tabellen angivet som relativ risiko (RR) med 95 % CI. Analysen viser, at alle de vurderede lægemidler var statistisk signifikant bedre end placebo (tabel 7, markeret med grønt). Der var også statistisk signifikant forskel mellem ocrelizumab og interferon (markeret med grønt). Der var ikke statistisk signifikante forskelle mellem de vurderede lægemidler på de relative effektforskelle. Derfor var det ikke relevant at vurdere de absolutte forskelle mellem lægemidlerne og sætte disse i relation til den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel.

Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne alle var bedre end placebo, men der ikke kunne dokumenteres indbyrdes forskelle. At ocrelizumab var statistisk signifikant bedre end den aktive komparator interferon kan forklares med, at der var udført en direkte sammenligning mellem ocrelizumab og interferon i de kliniske studier. Derfor er usikkerheden mindre for ocrelizumab end de andre lægemidler, hvor der kun var en indirekte sammenligning med interferon.

Fagudvalget vurderede på baggrund af en naiv sammenligning af effektforskellene mellem alemtuzumab og interferon og effektforskellene mellem ocrelizumab og interferon, at effekten af alemtuzumab, tilsvarende effekten af de øvrige lægemidler på dette effektmål (se tabel 8).

Fagudvalget vurderede samlet, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål på en toårig tidshorisont.

Tabel 7: Resultat af NMA vedrørende vedvarende sygdomsforværring.

	Placebo	Interferon	Ocrelizumab	Fingolimod	Natalizumab	Alemtuzumab	Cladribin
Placebo	1						
Interferon	0,79 (0,55, 1,13)	1					
Ocrelizumab	0,53 (0,33, 0,82)	0,67 (0,51, 0,88)	1				
Fingolimod	0,81 (0,67, 0,96)	1,02 (0,69, 1,53)	1,53 (0,95, 2,50)	1			
Natalizumab	0,59 (0,46, 0,76)	0,75 (0,49, 1,16)	1,12 (0,67, 1,88)	0,73 (0,54, 0,99)	1		
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	1	
Cladribin	0,69 (0,52, 0,93)	0,88 (0,55, 1,40)	1,32 (0,77, 2,25)	0,86 (0,61, 1,22)	1,17 (0,80, 1,73)	-	1

Tabel 8: Naiv sammenligning af ocrelizumab og alemtuzumab vedrørende effektmålet vedvarende sygdomsforværring, bekræftet efter 12/24 uger

Lægemiddel	Studie	Alemtuzumab/ocrelizumab		Interferon-beta-1a	
		Total	Andel med sygdomsforværring	Total	Andel med sygdomsforværring
Alemtuzumab*	CARE-MS I	376	30 (8 %)	187	20 (11 %)
	CARE-MS II	426	54 (13 %)	202	40 (20 %)
Ocrelizumab†	OPERA I	410	31 (7,6 %)	411	50 (12,2 %)
	OPERA II	417	44 (10,6 %)	418	63 (15,1 %)

* Vedvarende sygdomsforværring, bekræftet efter 24 uger

† Vedvarende sygdomsforværring, bekræftet efter 12 uger

Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser (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.

Effekt målet indgik i alle studier, og der var dermed information fra netværksmetaanalysen for alle lægemidler. Fagudvalget vurderede dog, at data for natalizumab ikke kan anvendes, da MS-attakker indgik som SAE's. Fagudvalget vurderede, at MS-atak ikke skulle inkluderes som en mulig SAE, da attakker indgår som et mål for lægemidlets effekt og ikke dets sikkerhed.

Effektforskellene er i tabellen angivet som en relativ risiko med 95 % CI. Analysen viser at ingen af de vurderede lægemidler var statistisk signifikant dårligere end placebo hvad angår dette effektmål (tabel 9). Analysen viser desuden, at der ikke var statistisk signifikant forskel mellem andenlinjebehandlingerne på de relative effektforskelle. Derfor var det ikke relevant at vurdere de absolutte forskelle mellem lægemidlerne og sætte disse i relation til den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel.

Fagudvalget vurderede samlet, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål på en toårig tidshorisont.

Tabel 9: Resultat af NMA vedrørende alvorlige uønskede hændelser.

	Placebo	Interferon	Ocrelizumab	Fingolimod	Natalizumab	Alemtuzumab	Cladribin
Placebo	1						
Interferon	0,75 (0,44, 1,23)	1					
Ocrelizumab	0,62 (0,33, 1,13)	0,82 (0,58, 1,16)	1				
Fingolimod	0,93 (0,71, 1,22)	1,24 (0,70, 2,25)	1,51 (0,77, 2,97)	1			
Natalizumab	-	-	-	-	1		
Alemtuzumab	0,99 (0,53, 1,80)	1,31 (0,94, 1,86)	1,59 (0,99, 2,60)	1,06 (0,54, 2,06)	-	1	
Cladribin	1,31 (0,81, 2,12)	1,75 (0,87, 3,54)	2,12 (0,97, 4,66)	1,40 (0,81, 2,45)	-	1,33 (0,61, 2,91)	1

Kvalitativ vurdering af bivirkningsprofiler

Fagudvalget finder det mest meningsfyldt, at den kvalitative vurdering af bivirkningsprofiler foretages på en så lang tidshorisont som muligt, hvorfor den er indeholdt i afsnittet om lægemidlernes effekt på en længere tidshorisont.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

På grund af stor forskel i bivirkningsprofil mellem de forskellige andenlinjebehandling anvendes behandlingsophør grundet uønskede hændelser som et samlet mål for bivirkningstyngden på tværs af lægemidler.

Effekt målet indgik i alle studier, og der var dermed information fra netværksmetaanalysen for alle lægemidler.

Analysen viste, at ingen af de vurderede lægemidler var statistisk signifikant dårligere end placebo hvad angår dette effektmål. Alemtuzumab og ocrelizumab var statistisk signifikant bedre end interferon-beta-1a, og alemtuzumab var statistisk signifikant bedre end cladribin (tabel 10, markeret med grønt).

Fagudvalget finder, at de signifikante resultater for ocrelizumab og alemtuzumab i forhold til interferon kan skyldes, at disse lægemidler er sammenlignet direkte med interferon, hvilket giver mindre statistisk usikkerhed. I vurderingen lagde fagudvalget mest vægt på at ingen af lægemidlerne er signifikant dårligere end placebo. Fagudvalget tillagde det mindre vægt, at resultaterne vedrørende alemtuzumab og cladribin i analysen er signifikant forskellige. Fagudvalget tillægger den kvalitative vurdering af bivirkninger større værdi for den samlede konklusion (denne er beskrevet under resultater for den længere tidshorisont).

Fagudvalget vurderede samlet, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål på en toårig tidshorisont.

Tabel 10: Resultat af NMA vedrørende behandlingsophør grundet alvorlige uønskede hændelser.

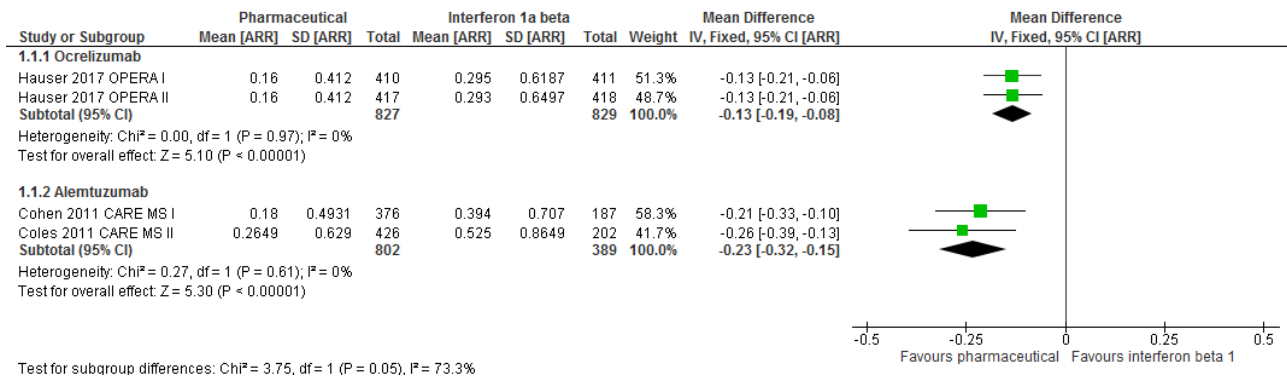
	Placebo	Interferon	Ocrelizumab	Fingolimod	Natalizumab	Cladribin	Alemtuzumab
Placebo	1						
Interferon	1,37 (0,77, 2,48)	1					
Ocrelizumab	0,80 (0,38, 1,65)	0,58 (0,37, 0,90)	1				
Fingolimod	1,12 (0,80, 1,58)	0,82 (0,42, 1,60)	1,41 (0,63, 3,17)	1			
Natalizumab	1,30 (0,53, 3,70)	0,95 (0,32, 3,06)	1,64 (0,51, 5,73)	1,16 (0,44, 3,44)	1		
Cladribin	1,72 (0,76, 4,08)	1,25 (0,46, 3,55)	2,15 (0,72, 6,80)	1,53 (0,63, 3,86)	1,32 (0,35, 4,60)	1	
Alemtuzumab	0,48 (0,21, 1,08)	0,35 (0,19, 0,62)	0,60 (0,28, 1,5)	0,42 (0,17, 1,02)	0,36 (0,10, 1,24)	0,28 (0,08, 0,88)	1

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb pr. 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.

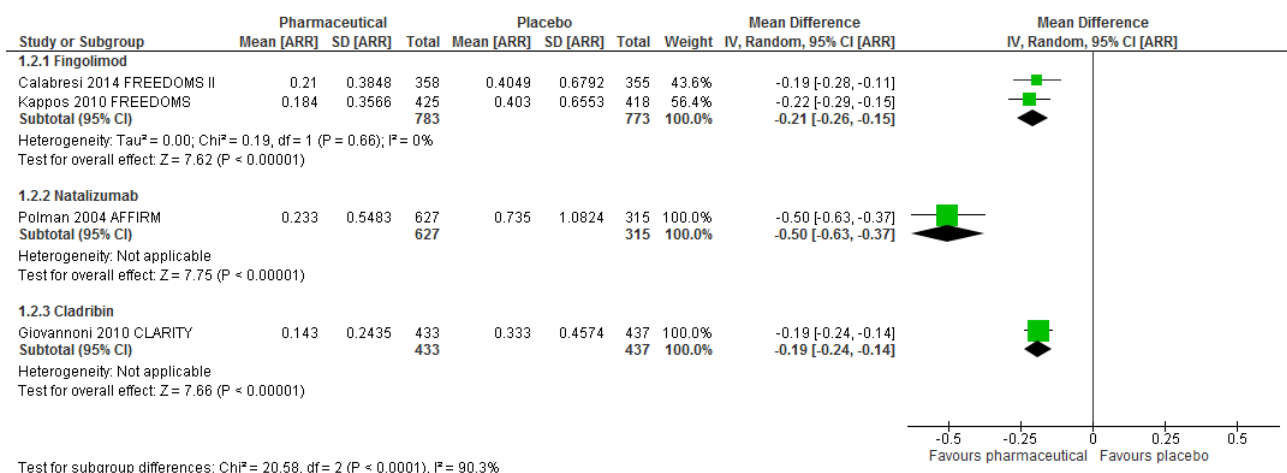
Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives multipel sklerose og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [18,19]. De nuværende lægemidler, som anbefales til andenlinjebehandling af multipel sklerose, kan reducere den årlige attackrate med 0,2-0,5 pr. patient/år i forhold til placebo og 0,17 i forhold til interferon [1]. På baggrund af dette vurderede fagudvalget, at en forskel i den årlige attackrate på 0,1 pr. patient/år er den mindste klinisk relevante forskel mellem interventionerne.

Alle studier vedrørende de vurderede lægemidler indeholdt information om den årlige attackrate, men BRAVO-studiet gjorde ikke. Dermed var der ikke information om sammenhængen mellem interferon-beta-1a og placebo, og der kan ikke udføres en NMA, der sammenligner alle lægemidlerne. I stedet blev der, som beskrevet i afsnit 5.2, udført parvise metanalyser for lægemidler, der sammenlignes med interferon-beta-1a (figur 5) og placebo (figur 6) hver for sig.



Figur 5: Årlig attackrate, parvise metaanalyser for lægemidler der sammenlignes med interferon-beta-1a

Figur 5 viser resultaterne af parvise metaanalyser for årlige attackrater for de lægemidler, der er sammenlignet med interferon-beta-1a. Effektforskellene er præsenteret som en mean difference (MD) og med angivelse af 95 % konfidensinterval. Både ocrelizumab og alemtuzumab var statistisk signifikant bedre end interferon-beta-1a, men det var ikke muligt at differentiere de to lægemidler fra hinanden, da der er et overlap mellem metaanalysens konfidensintervaller for MD.



Figur 6: Årlig attackrate, parvise metaanalyser for lægemidler der sammenlignes med placebo

Figur 6 viser resultaterne af parvise metaanalyser for årlige attackrater for lægemidlerne, der er sammenlignet med placebo. Alle lægemidler er statistisk signifikant bedre end placebo. Det eneste inkluderede studie vedr. natalizumab (AFFIRM [20]) viser resultater, der ligger meget højt vedrørende dette effektmål i forhold til de andre lægemidler (MD = -0,50 95 % CI: [-0,63; -0,37]). AFFIRM-studiet er ældre end de andre studier (afsluttet 2004), men baselinekarakteristika er sammenlignelige med de andre studier, hvad angår alder, kønsfordeling, sygdomsvarighed og EDSS-score (se bilag 5). Fagudvalget vurderede, at de fremkomne forskelle i effekt kan skyldes, at studiepopulationen er anderledes i dette tidlige natalizumabstudie end i de øvrige studier, selvom det ikke blev afspejlet i baselinekarakteristika.

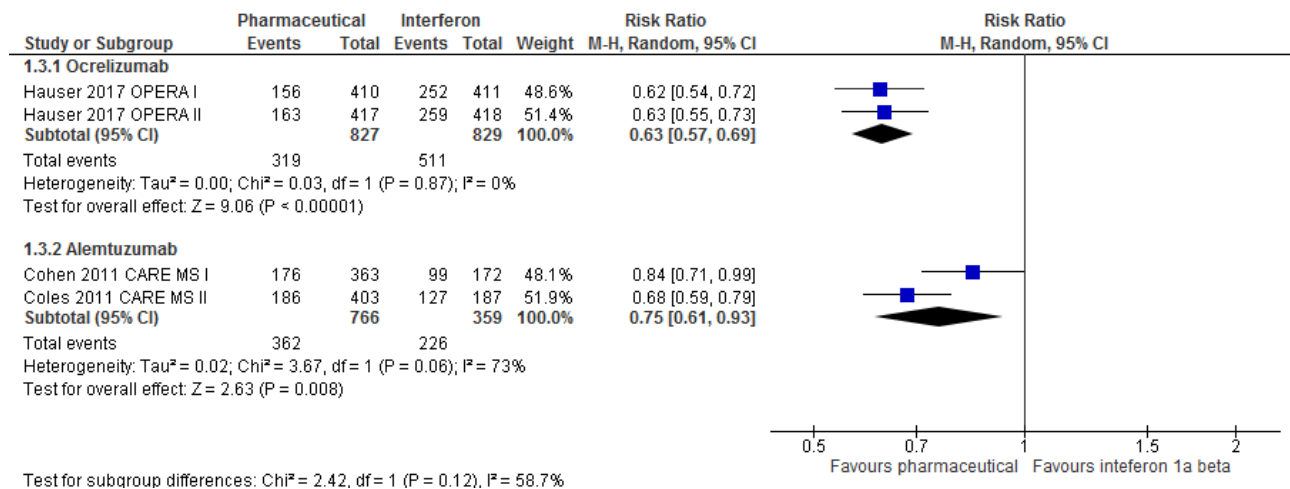
Fagudvalget vurderede, at disse resultater kan indikere en bedre effekt af natalizumab end fingolimod og cladribin på dette effektmål, men at resultaterne skal tolkes med forbehold.

Fagudvalget vurderede samlet, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål på en toårig tidshorisont.

MR

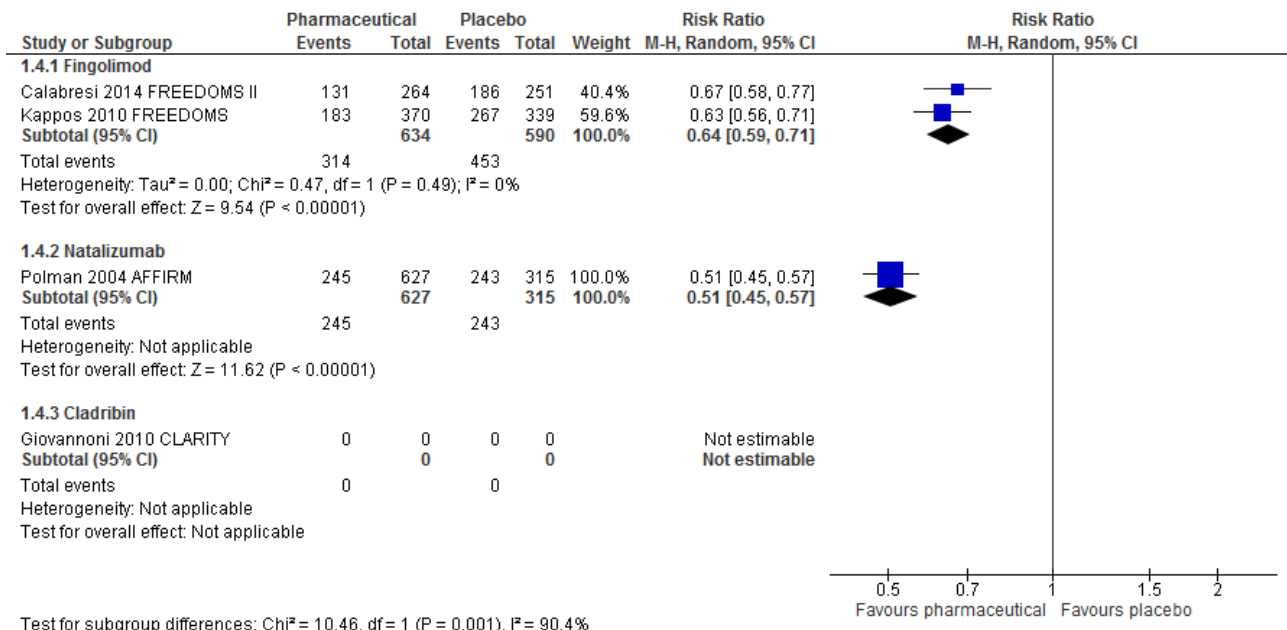
Radiologiske undersøgelser med MR anvendes diagnostisk og som surrogatmål for sygdomsprogression i mange kliniske studier. Fagudvalget har tidligere i vurderinger af nye lægemidler benyttet det sammensatte effektmål No Evidence of Disease Activity (NEDA), men ønsker i nuværende sammenligning af lægemidler at inkludere et effektmål, som kun afspejler radiologiske og ikke kliniske effekter. Fagudvalget har valgt at medtage MR-data som et vigtigt effektmål og har udvalgt effektmålet ”nye og progredierende T2-læsioner” Fagudvalget mener, dette er mest relevant i forhold til behandlingseffekt.

Ikke alle kliniske studier rapporterede det effektmål, som fagudvalget havde ønsket, men de fleste studier indeholder information vedrørende, hvor mange patienter der fik én eller flere nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner. Derfor blev dette effektmål opgjort, som majoriteten af studierne rapporterede det.



Figur 7: T2-læsioner, parvise metaanalyser for lægemidler der sammenlignes med interferon-beta-1a

Figur 7 viser resultaterne af parvise metaanalyser for T2-læsioner for lægemidlerne, der er sammenlignet med interferon-beta-1a. Både ocrelizumab og alemtuzumab var statistisk signifikant bedre end interferon-beta-1a, men det var ikke muligt at differentiere de to lægemidler fra hinanden, da metaanalysens konfidensintervaller overlappede for den relative risiko.



Figur 8: T2-læsioner, parvise metaanalyser for lægemidler der sammenlignes med placebo

Figur 8 viser resultaterne af parvise metaanalyser for T2-læsioner for lægemidlerne, der er sammenlignet med placebo. Fingolimod og natalizumab var statistisk signifikant bedre end placebo. Det eneste inkluderede studie vedr. natalizumab (AFFIRM [20]) viste resultater, der ligger højt vedrørende dette effektmål end fingolimod. AFFIRM-studiet er ældre end de andre studier (afsluttet 2004), men baselinekarakteristika er sammenlignelige med de andre studier, hvad angår alder, kønsfordeling, sygdomsvarighed og EDSS-score (se bilag 5). Fagudvalget vurderede, at fremkomne forskel i effekt kan skyldes, at studiepopulationen er anderledes i dette tidlige natalizumabstudie end i de øvrige studier, selvom det ikke blev afspejlet i baselinekarakteristika.

Fagudvalget vurderede, at disse resultater kan indikere en bedre effekt af natalizumab end fingolimod på dette effektmål, men at forskelle i studiepopulationer betyder, at resultaterne skal tolkes med forbehold.

CLARITY-studiet rapporterer ikke antallet af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner, men udelukkende et gennemsnit af antallet af aktive T2-læsioner ved 96 uger (1,43 i placebogruppen vs. 0,38 i cladribingruppen).

Fagudvalget vurderede samlet, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål på en toårig tidshorisont.

Livskvalitet

Fagudvalget ønskede i protokollen at opgøre livskvalitet målt ved det sygdomsspecifikke livskvalitetsmål MSQOL-54 suppleret med det generiske livskvalitetsmål SF-36.

Livskvalitet blev opgjort meget forskelligt i de inkluderede studier. Dels blev der anvendt forskellige mål for livskvalitet, og dels blev resultaterne ikke rapporteret ens. Tabel 11 viser en oversigt over de rapporterede livskvalitetsmål i de inkluderede studier samt en beskrivelse af effekten.

Tabel 11: Oversigt over livskvalitetsmål i de inkluderede studier, og beskrivelse af effekten.

Studie	Effektmål	Overordnet konklusion
AFFIRM Rudick et al., 2007	FAMS og SF-36	SF-36 PCS og MCS-scorene var bedre i natalizumab-gruppen end i placebo-gruppen ved 104 uger.
FREEDOMS II Calabresi et al., 2014	PRIMUS og EQ-5D	Ingen forskel mellem fingolimodgruppen og placebo-gruppen for alle de inkluderede mål for livskvalitet.
CARE-MS I Arroyo Gonzalez et al., 2016	FAMS og SF-36	Større forbedring i alle mål for livskvalitet i alemtuzumabgruppen sammenlignet med interferon-beta-1a-gruppen efter 24 måneders opfølgning.
CARE-MS II Arroyo Gonzalez et al., 2016	FAMS og SF-36	Større forbedring i alle mål for livskvalitet i alemtuzumabgruppen sammenlignet med interferon-beta-1a-gruppen efter 24 måneders opfølgning.
OPERA I Hauser et al., 2017	SF-36	Ingen forskel mellem ocrelizumabgruppen og interferon-beta-1a-gruppen efter 24 måneders opfølgning.
OPERA II Hauser et al., 2017	SF-36	Efter 24 måneders opfølgning var den justerede gennemsnitlige forbedring i SF-36 PCS fra baseline større i ocrelizumabgruppen end i interferon-beta-1a-gruppen.
CLARITY Afolabi et al., 2018	EQ-5D og MSQOL-54	Justerede analyser viste ikke statistisk signifikante forbedringer i cladribingruppen sammenlignet med placebo-gruppen.

Fagudvalget vurderede samlet, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål på en toårig tidshorisont.

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 [21]. En ændring på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld [22].

Ingen af de inkluderede studier rapporterede dette effektmål. Fagudvalget vurderede derfor, at lægemidlernes indbyrdes placering vedrørende dette effektmål ikke kan vurderes.

6.2.1 Foreløbig konklusion på en toårig tidshorisont

Fagudvalget vurderede samlet, der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af de valgte effektmål på en toårig tidshorisont.

På baggrund af NMA'erne blev alle de vurderede lægemidler fundet mere effektive end placebo, hvad angår det kritiske effektmål "vedvarende sygdomsforværring", og de blev fundet lige så gode som placebo, hvad angår "alvorlige uønskede hændelser" og "behandlingsophør grundet uønskede hændelser".

På baggrund af de parvise metaanalyser blev alle de vurderede lægemidler fundet bedre end deres direkte komparator (placebo eller interferon-beta-1a) for effektmålene "årlig attackrate" og "nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner". Disse analyser kunne antyde en bedre effekt af natalizumab på end fingolimod og cladribin på årlig attackrate og en bedre effekt af natalizumab end fingolimod på T2-læsioner. Disse resultater skal dog tolkes med forbehold.

Livskvalitet kunne ikke vurderes på baggrund af statistiske analyser, da måleinstrumenterne og afrapporteringen af disse er meget forskellig fra studie til studie. Kognitiv funktion kunne ikke vurderes, da

ingen af de inkluderede studier af rapporterede dette effektmål.

6.2.2 Evidensens kvalitet for analyser på en toårig tidshorisont

Jævnfør Medicinerådets metodehåndbog anvendes GRADE til at evaluere evidensens kvalitet, som beskriver tiltroen til effektestimaterne. Nedenfor gennemgås den overordnede evidenskvalitet for de fem domæner, som indgår i evalueringen af evidensens kvalitet. Årsagerne til at nedgradere evidensens kvalitet for de enkelte effektmål fremgår mere detaljeret af GRADE-evidensprofilerne i bilag 8.

Indledningsvis beskrives evidensens overordnede kvalitet for NMA'en, der belyser de kliniske spørgsmål vedrørende andenlinjebehandling for de effektmål, der indgår i denne (vedvarende sygdomsforværring, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser). Dernæst beskrives evidensens overordnede kvalitet for de effektmål, der vurderes med parvise metaanalyser (årlig attackrate og nye/nyligt forstørrede T2-læsioner).

Evidensens kvalitet, netværksmetaanalyse

Evidensens kvalitet er vurderet for hver direkte sammenligning, der indgår i NMA'en. Det vil sige, at de enkelte lægemidlers sammenligning med enten interferon-beta-1a eller placebo er vurderede, og de indirekte sammenligninger mellem lægemidlerne er ikke. NMA'ens samlede evidenskvalitet vurderes som det laveste evidensniveau blandt de direkte sammenligninger, der indgår i analysen og er lav (for yderligere information, se bilag 6).

Evidensens kvalitet, parvise metaanalyser

Evidensens kvalitet er vurderet for hver direkte sammenligning, der indgår i de parvise metaanalyser. Det vil sige, at de enkelte lægemidlers sammenligning med enten interferon-beta-1a eller placebo er vurderede, og de indirekte sammenligninger mellem lægemidlerne er ikke (for yderligere information, se bilag 6, 7 og 8). Evidensens kvalitet rangerer fra moderat til høj for de inkluderede sammenligninger.

6.2.3 Resultater pr. lægemiddel på en længere tidshorisont

Fagudvalget havde ikke mulighed for at sammenligne lægemidlerne kvantitativt på den længere tidshorisont, da der ikke var et brugbart datagrundlag for dette. I stedet vurderede fagudvalget for hvert enkelt lægemiddel, om effekterne på den toårige tidshorisont kunne betragtes som vedligeholdt efter minimum fire års opfølgning. På den længere tidshorisont blev der også foretaget en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilen for hvert enkelt lægemiddel. Effekter og bivirkninger er opsummeret i tabel 12 og 13. Endelig vurderede fagudvalget for hvert enkelt lægemiddel forholdet mellem effekt, bivirkninger og usikkerheder for datagrundlaget. Fagudvalgets kliniske erfaring indgik i denne vurdering.

Afslutningsvis tog fagudvalget stilling til, hvorledes disse overvejelser påvirkede den indbyrdes placering af lægemidlerne fra afsnit 6.2.1.

Resultater og konklusion for alemtuzumab

Der blev identificeret seks artikler omhandlende alemtuzumab. De fire artikler beskrev forlængelser af CARE-MS- og CAMS223-studierne, en artikel beskrev et kohortestudie, og endelig blev en oversigtsartikel [23] identificeret. Da sidstnævnte indeholdt den mest omfattende dokumentation (deriblandt de fire øvrige identificerede artikler), har fagudvalget baseret sin vurdering på denne.

Effekter

I vurderingen af effekten af alemtuzumab har fagudvalget fokuseret på de ublindede forlængelser af de kliniske studier. For CARE-MS-studierne er der data for i alt seks år, dvs. fire års opfølgning ud over de to år de kliniske studier varede. Fra CARE-MS I er der seksårs data på 325 patienter ud af 376, og fra CARE-MS

II er der data fra 344 patienter ud af 435. Hhv. 64 % og 55 % af patienterne fik i opfølgingsperioden ikke yderligere behandling med alemtuzumab, mens de øvrige patienter fik mellem en og fire yderligere behandlinger. De årlige attackrater var stabile fra år 2 til år 6 i både CARE-MS I (0,16 og 0,15) og CARE-MS II (0,28 og 0,20). Procentdelen af patienter, som ikke oplevede sygdomsforværring bekræftet efter 6 måneder, faldt fra år 2 til år 6 i både CARE-MS I (fra 92 % til 77 %) og CARE-MS II (89 % til 72 %). Fagudvalget noterer, at der efter 6 år var mere end en tredjedel af patienterne, som enten havde stabil eller forbedret EDSS-score i begge studier. Andelen af patienter uden nye T2-læsioner faldt fra år 2 til år 6 i både CARE-MS I (fra 78 % til 67 %) og CARE-MS II (fra 76 % til 69 %).

Fagudvalget vurderede, der er god dokumentation for, at effekterne af alemtuzumab er markante og langvarige. Fagudvalget noterede, at under halvdelen af patienterne fik mere end to behandlinger med alemtuzumab, hvilket svarer til deres kliniske erfaring med en dansk population.

Sikkerhed

Oversigtsartiklen beskrev opfølgning fra både kliniske studier og kohortestudier [23], og resultaterne bekræfter fagudvalgets vurdering af, at alemtuzumab kan medføre alvorlige og irreversible bivirkninger. Her har fagudvalget især fokuseret på infektioner og immunrelaterede bivirkninger. Incidensen af infektioner faldt fra år 1 til år 6 i både CARE-MS I (fra 56 % til 36 %) og CARE-MS II (fra 63 % til 43 %), men var ikke ubetydelig. Udover denne dokumentation findes der også flere beskrivelser af opportunistiske infektioner udenfor de kliniske studier, og produktresumet er derfor opdateret med profylakse for Listeria-infektion i perioden umiddelbart før og efter alemtuzumab behandling. Der er ikke beskrevet tilfælde af PML hos patienter behandlet med alemtuzumab, som ikke var behandlet med natalizumab tidligere.

De hyppigste immunmedierede bivirkninger er thyroidearelaterede og optrådte hos i alt 42 % af patienterne i CARE-MS-studierne efter 6 år. Sjældnere ses immunrelaterede thrombocytopenier og nefropatier.

Fagudvalget vurderede, at de beskrevne bivirkninger er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring. Risikoen for alvorlige infektioner og irreversible autoimmune bivirkninger er en væsentlig bekymring ved behandling med alemtuzumab. Fagudvalget bemærkede, risikoen for bivirkninger er størst i begyndelsen af behandlingen.

Konklusion

Fagudvalget vurderede, at der er meget dokumentation tilgængelig for langtids effekter af alemtuzumab tilgængelig. Der er tale om et lægemiddel med stor effekt, men også en tung bivirkningsbyrde. Fagudvalget vurderede, at bivirkningerne er velkendte og generelt håndterbare, men også meget generende for patienterne.

Resultater og konklusion for cladribin

For cladribin blev to artikler identificeret. Et af dem [24] beskrev hovedresultaterne fra en toårig forlængelse af CLARITY-studiet. Patienter, som fik placebo i CLARITY-studiet, fik cladribin 3,5 mg/kg i forlængelsesfasen (244 patienter inkluderet i ITT-populationen), og patienter, som fik cladribin 3,5 mg/kg, blev randomiseret til enten placebo (98 patienter) eller fortsat behandling med cladribin til i alt 7,0 mg/kg (186 patienter). Fagudvalget så alene på resultaterne vedr. de patienter, der fik cladribin i godkendte doser. Artiklen refererer resultater på årlig attackrate, patienter uden sygdomsprogression og bivirkninger. Resultater fra MR-scanninger var beskrevet i en separat artikel fra samme kliniske studie. MR-scanninger er beskrevet i en separat artikel fra samme kliniske studie [25].

Effekter

I forlængelsesfasen var den årlige attackrate 0,15 [0,09; 0,21] for patienter behandlet med cladribin i CLARITY og dernæst placebo i forlængelsen. Attackraten var 0,10 [0,06; 0,13] for patienter, som blev behandlet med cladribin i CLARITY og i forlængelsen, og 0,10 [0,07; 0,13] for patienter behandlet med placebo i CLARITY og dernæst cladribin. I den publicerede artikel er andelen af patienter uden

sygdomsprogression opgjort, den er henholdsvis 72,4 %, 77,4 % og 75,8 % i de tre grupper. Der indgår ikke data for effekt på livskvalitet og kognitiv funktion i de publicerede artikler. I en separat artikel er der publiceret data for MR [25]. Fagudvalget ønskede i protokollen en opgørelse over patienter, som har haft 2 nye T2-læsioner. Artiklen beskriver det gennemsnitlige antal T2-læsioner og antal patienter uden aktive T2-læsioner. Fagudvalget noterer, at studiet præsenterer et generelt lavt niveau af MR-aktivitet hos patienter behandlet med cladribin, men vurderer at det ikke kan skelnes mellem de forskellige regimer af cladribinbehandling på baggrund af disse data.

Fagudvalget vurderede på baggrund af de forelagte data, at den kliniske effekt af cladribin tilsyneladende varer i to år efter endt behandling, hvilket er konsistent med lægemidlets indikation. Der var ikke dokumentation for, at behandling med cladribin i fire år er mere effektiv end behandling med cladribin i to år.

Sikkerhed

Hvad angår bivirkninger, var der i gruppen af patienter behandlet med cladribin i CLARITY og placebo i forlængelsen 2 dødsfald (ikke relateret til behandlingen), og 16,3 % af patienterne oplevede en alvorlig, uønsket hændelse. 3,1 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. I gruppen af patienter behandlet med cladribin både i CLARITY og forlængelsen var der 1 dødsfald (ikke relateret til behandlingen), og 13,4 % af patienterne oplevede en alvorlig uønsket hændelse. 14 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. I gruppen af patienter behandlet med placebo i CLARITY og cladribin i forlængelsen var der ingen dødsfald, og 11,7 % af patienterne oplevede en alvorlig uønsket hændelse. 11 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. Blandt de alvorlige uønskede hændelser optræder lymfopeni og herpes zoster i alle tre grupper. Der sås ingen tilfælde af PML, og incidensen af malignitet var tilsvarende til en referencepopulation. Der blev dog ikke set tilfælde af PML i registreringsstudier af natalizumab, hvorfor det ikke kan udelukkes, at cladribin kan medføre PML. Fagudvalget vurderede, at der ikke i den toårige forlængelse er beskrevet nye forhold omkring sikkerhed ved behandlingen med cladribin.

Konklusion

Fagudvalget vurderede, at forholdet mellem kliniske effekter og sikkerhed for cladribin er det samme på en fireårig som på en toårig tidshorizont, baseret på data fra et lille antal patienter fra en forlængelse af et randomiseret studie. Der er adskillige usikkerheder og bekymringer, som fagudvalget ikke finder afklaret, såsom risikoen for PML og malignitet. Fagudvalget noterede, at der ikke er fordele ved at behandle med cladribin i længere tid end to år. Fagudvalget udtrykker bekymring for, om patienter med sygdomsgennembrud efter behandling med cladribin kan tilbydes en anden højeffektiv behandling.

Resultater og konklusion for fingolimod

Der blev identificeret seks artikler om langtidseffekter af fingolimod. En artikel fra et portugisisk tidsskrift kunne ikke fremskaffes. De øvrige artikler omhandlede forlængelse af et fase II-studie (to artikler) og et fase III-studie (en artikel). Én artikel fokuserede på øjensymptomer fra forlængelser af de randomiserede studier, og endelig blev en oversigtsartikel identificeret [26]. Da denne omfatter både forlængelserne af de randomiserede studier og yderligere observationelle studier, har fagudvalget lagt den til grund for sin vurdering.

Effekter

Fagudvalget bemærkede, at der i forlængelserne af de randomiserede studier indgår patienter med forskellig opfølgningstid. I samtlige studier var de årlige attackrater lave (0,16 til 0,19), og omkring 80 % af patienterne havde ikke sygdomsprogression bekræftet efter 6 måneder. Mellem 10 og 19 % af patienterne stoppede behandling med fingolimod. Der er også beskrevet MR-data, men ikke for det effektmål, protokollen definerede. Den årlige andel af patienter uden nye eller *enlarging* T2-læsioner var mellem 35 og 88 %.

Oversigtsartiklen inkluderer også data fra observationelle studier. I en population på 4.016 patienter var den årlige attackrate 0,27, og 85 % af patienterne havde ikke sygdomsprogression bekræftet efter 6 måneder i år 3 og 4 af behandlingen. Oversigtsartiklen indeholder ikke langtidsdata for livskvalitet og kognitiv funktion.

Samlet vurderede fagudvalget, at effekterne af fingolimod forekommer at være stabile på en tidshorisont længere end to år, men at en stor del af patienterne ophører med behandlingen.

Sikkerhed

Forlængelserne af de randomiserede studier beskriver en velkendt bivirkningsprofil. Der forekommer kardielle bivirkninger og infektioner (herunder med herpes virus). Der er ifølge oversigtsartiklen fra 2018 beskrevet 13 tilfælde af PML hos patienter behandlet med fingolimod og ikke tidligere med natalizumab. Den estimerede risiko for PML ved fingolimod er ca. 1 patient ud af 6.000 ved to års behandling. Raterne for malignitet svarer til, hvad der ses i den generelle population, bortset fra for basalcellekarcinom. Der er rapporteret 105 tilfælde af basalcellekarcinom under de kliniske studier, og 110 efter lægemidlet blev markedsført, og fagudvalget opfordrer til opmærksomhed på risikoen for basalcellekarcinom ved behandling med fingolimod.

Konklusion

Fagudvalget vurderede, at balancen mellem effekter og bivirkninger er bibeholdt på en tidshorisont ud over to år. Fagudvalget bemærkede, at en stort andel patienter stopper behandling med fingolimod på en tidshorisont længere end to år. Eftersom der i dag eksisterer en lang række andre lægemidler til andenlinjebehandling, giver dette ikke anledning til stor bekymring. Udover de velkendte og håndterbare bivirkninger gør fagudvalget opmærksom på risikoen for PML, som er mindre end ved behandling med natalizumab, men ikke ubetydelig.

Resultater og konklusion for natalizumab

Der blev identificeret fire artikler omhandlende langtidseffekter af natalizumab. De to artikler omhandlede samme observationelle studie (Tysabi Observational Programme), hvorfor kun artiklen med de nyeste data indgår i fagudvalgets vurdering af effekter [27], mens data om sikkerhed stammer fra den anden artikel [28]. Denne artikel beskriver 496 patienter, som har fået fire års kontinuerlig behandling med natalizumab. Desuden er inkluderet endnu to observationelle studier omfattende henholdsvis 1.094 patienter [29] fulgt i op til 240 uger (STRATA-studiet) og 60 patienter [30] fulgt i 5 år. Fagudvalget vælger kun at se på de to førstnævnte, større studier, da det sidstnævnte viste sig også at have inkluderet patienter med sekundær progressiv sklerose.

Effekter

Da de inkluderede studier er fra observationelle programmer uden kontrolgrupper, er det vanskeligt at vurdere de kliniske effekter kvantitativt. I STRATA-studiet [29] er data opgjort separat for patienter, som fik natalizumab eller placebo i randomiserede kliniske studier (bl.a. AFFIRM). Efter 240 uger er både den gennemsnitlige EDSS-score (2,9 vs. 3,13) og årlige attackrate (0,15 vs. 0,22) lavere for patienter, som oprindeligt fik natalizumab end placebo. Fagudvalget noterer, at mere end hver femte patient stoppede behandling med natalizumab.

TOP-studiet inkluderer data fra 469 patienter, som har fået fire års behandling med natalizumab [27]. Efter fire år var der 83,5 % af patienter, som ikke havde sygdomsprogression bekræftet efter 6 måneder. Fagudvalget bemærkede, at der i studiet var 1.282 patienter, som potentielt kunne have fået fire års behandling. 267 patienter stoppede i de første to år og 514 efter to års behandling.

Samlet vurderede fagudvalget, at behandling med natalizumab på en længere tidshorisont ser ud til at bevare de gode effekter på sygdomsprogression og attackrate, men at der er et stort antal patienter, som stopper med behandlingen af forskellige årsager. Behandlingen er også på længere sigt yderst effektiv for de patienter, som forbliver i den.

Sikkerhed

De observationelle studier bekræfter, at der er alvorlige bivirkninger ved natalizumab. I STRATA var der i august 2013 registreret 14 tilfælde af PML, alle hos patienter som 6 måneder inden var JCV-positive [29]. I TOP blev der beskrevet 18 tilfælde af PML; her var de syv patienter JCV-positive seks måneder inden, og JCV-status var ikke kendt for de øvrige 11 [28]. Øvrige alvorlige hændelser rapporteret inkluderede især infektioner (herunder herpes infektioner, urinvejsinfektioner og pneumonier). I begge studier optræder malignitet i rater, som svarer til europæiske incidensrater.

Fagudvalget vurderede, at natalizumab overordnet har en velkendt og håndterbar sikkerhedsprofil, også på en længere tidshorisont. Bekymringen for PML er reel, men kan håndteres ved regelmæssige kontroller af JCV-status, hvilket fagudvalget anbefaler (se øvrige overvejelser).

Konklusion

På den længere tidshorisont vurderede fagudvalget, at der er en meget gunstig balance mellem effekt og sikkerhed ved natalizumab, for patienter som er JCV-negative. Den alvorligste bekymring er PML, mens øvrige bivirkninger generelt er håndterbare. Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter som er JCV-positive.

Fagudvalget bemærkede, at et stort andel patienter stopper behandling med natalizumab på en tidshorisont længere end to år. Eftersom der i dag eksisterer en lang række andre lægemidler til andenlinjebehandling, giver dette ikke anledning til stor bekymring. Det er værd at bemærke, at der eksisterer langtidsdata fra et stort antal patienter behandlet med natalizumab.

Resultater og konklusion for ocrelizumab

Fagudvalget har kendskab til forlængelser af de toårige studier af ocrelizumab, som er fremlagt som abstracts på videnskabelige konferencer. Da disse endnu ikke er fagfællebedømt (peer reviewed) og publicerede, kan de ikke indgå i denne systematiske litteraturgennemgang. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere forholdet mellem effekter og bivirkninger på en tidshorisont længere end to år for ocrelizumab. Ifølge Roche forventes data angående effekten af ocrelizumab på en femårig tidshorisont at blive publiceret i første halvår af 2019 (kommunikation med Roche). Fagudvalget tager med i sine overvejelser om ocrelizumab, at der er kliniske erfaringer gennem mange år med behandling med B-celle-depletion. Disse erfaringer giver ikke anledning til bekymring for bivirkninger, som ikke er beskrevet i de kliniske studier af ocrelizumab.

Hvad angår sikkerhed, er fagudvalget opmærksom på den muligt forhøjede risiko for brystkræft, som er beskrevet i de kliniske studier og EMAs EPAR [31]. Fagudvalget finder det ikke endelig afklaret, om ocrelizumab kan medføre PML.

Resultater og konklusion for rituximab

Der blev ikke identificeret observationelle studier, som beskriver effekt og bivirkninger af rituximab på en længere tidshorisont. Fagudvalget har kendskab til observationelle studier fra Sverige, deriblandt et studie omhandlende 822 patienter behandlet med rituximab [32]. Dette studie inkluderede både patienter med attackvis og progressiv sklerose, deriblandt 557 patienter med RRMS. Studiet blev ikke inkluderet i denne analyse, da den gennemsnitlige opfølgningstid var lige under to år. Da der heller ikke blev inkluderet studier for rituximab på en toårig tidshorisont, er der ikke grundlag for en sammenligning af de to tidshorisonter.

6.2.4 Sammenligning mellem lægemidlerne på en længere tidshorisont

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på tre aspekter – usikkerheder omkring datagrundlag, effekter og sikkerhed. Endelig vurderes balancen mellem de tre aspekter.

Usikkerheder

Datagrundlaget for at vurdere lægemidlerne på en tidshorizont længere end to år var yderst heterogent. Der blev fundet et langt større datamateriale for natalizumab, alemtuzumab og fingolimod end for cladribin og ocrelizumab, og for de førstnævnte lægemidler var der både forlængelser af randomiserede studier og observationelle studier. For cladribin findes der et enkelt, mindre studie med fireårs data, og for ocrelizumab blev der ikke identificeret publicerede artikler med en tidshorizont på minimum fire år, men fagudvalget valgte at lade erfaring med lægemidler med tilsvarende virkningsmekanisme (B-celle-depletion) indgå i overvejelserne. Der er på den længere tidshorizont større usikkerhed forbundet med cladribin end de øvrige lægemidler.

Effekter

Generelt er det svært at vurdere de kliniske effekter kvantitativt på studier med et ikke-randomiseret design. Derfor vurderer fagudvalget, at der i de fundne studier ikke er noget, som tyder på effektforskelle store nok til at differentiere mellem de forskellige lægemidler på en længere tidshorizont.

Tabel 12: Opsummering af de kliniske effekter på den længere tidshorizont.

	Datagrundlag og tidshorizont	Vedvarende sygdomsprogression	Årlig attackrate	MR	Samlet vurdering af effekt
Alemtuzumab	Forlængelser af de to randomiserede studier. 6-års data på i alt 669 patienter	CARE-MS I: 77 % patienter uden sygdomsforværring i år 6 CARE-MS II: 72 % uden sygdomsforværring	CARE MS I: 0,16 i år 6 CARE MS II: 0,20 i år 6	CARE-MS I: 67 % patienter uden nye T2-læsioner i år 6 CARE MS II: 69 % patienter uden nye T2-læsioner i år 6	God dokumentation for langvarige og markante effekter af alemtuzumab. Fagudvalget bemærker, at under halvdelen af patienterne fik mere end to doser.
Cladribin	Forlængelse af randomiseret studie. Fire års data på 98 patienter som får cladribin i to år og placebo i to år	72,4 % uden progression i forlængelsesfasen	0,15 i forlængelsesfasen	N/A	Den kliniske effekt varer tilsyneladende i to år efter endt behandling, konsistent med lægemidlets indikation. Bekymring for om patienter med sygdomsgennembrud kan tilbydes anden højeffektiv behandling.
Fingolimod	Forlængelser af randomiserede studier. Der indgår patienter med forskellig opfølgningstid	Ca. 80 % af patienterne uden sygdomsprogression i forlængelsesfasen	0,16-0,19 i forlængelsesfaserne	35-88 % af patienterne havde årligt ikke nye eller enlarging T2 læsioner	Effekterne af fingolimod forekommer at være stabile på en tidshorizont længere end to år. En del af patienterne stopper med behandlingen indenfor tidsperioden.
Natalizumab	Flere observationelle studier med samlet over 1.500 patienter	83,5 % af 469 patienter i TOP (Tysabri observational programme) havde ikke sygdomsprogression efter fire år	0,15 i STRATA-studiet efter 240 uger	N/A	Gode effekter på sygdomsprogression og attackrate på en længere tidshorizont. En del af patienterne stopper med behandlingen indenfor tidsperioden.
Ocrelizumab	Ingen studier på min. 4 år				Fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidler med samme virkningsmekanisme (B-celle-depletion) indikerer stabile effekter på en længere tidshorizont.

Sikkerhed

Fagudvalget har stor opmærksomhed på den sjældne, men alvorlige bivirkning PML. Risikoen er velkendt ved natalizumab, som ikke bør gives til patienter som er JCV-positive. Risikoen findes også ved behandling med fingolimod, men er betydeligt mindre end for natalizumab. Risiko for PML er ikke dokumenteret ved de øvrige lægemidler, men kan ikke udelukkes for cladribin eller ocrelizumab.

Samtlige lægemidler medfører en forhøjet risiko for infektioner, deriblandt med herpes virus. Der er ikke grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne på baggrund af risiko for infektioner.

Bivirkningsprofilen for alemtuzumab skiller sig ud ved at rumme irreversible, autoimmune hændelser, som optræder hos et stort antal patienter. Fagudvalget tillægger disse bivirkninger stor betydning i den samlede vurdering, da de er meget generende for patienterne.

Fingolimod giver risiko for kardielle hændelser.

Risikoen for malignitet er altid en bekymring ved immunmodulerende lægemidler. Der er beskrevet en øget risiko for basalcellecarcinom ved behandling med fingolimod, og uafklarede signaler for øget risiko for malignitet er observeret for cladribin og til dels ocrelizumab.

Tablet 13: Opsummering af bivirkningsprofiler og fagudvalgets vurdering heraf.

	Risiko for PML	Risiko for malignitet	Øvrigt	Samlet vurdering
Alemtuzumab	Lav	Forhøjet risiko ikke beskrevet	Risiko for alvorlige og irreversible immunrelaterede bivirkninger. Infektioner, herunder listeria og andre opportunistiske infektioner	En tung bivirkningsprofil med mange velkendte og håndterbare, men meget generende bivirkninger. Fagudvalget bemærker, risiko for bivirkninger er størst i begyndelsen af behandlingen.
Cladribin	Uafklaret	Uafklaret	Lymfopeni Infektioner, herunder herpes zoster	Adskillige usikkerheder og bekymringer, som fagudvalget ikke finder afklaret, såsom risikoen for PML og malignitet.
Fingolimod	Der er registret patienter med PML under fingolimod-behandling, men lavere end for natalizumab	Forhøjet risiko for basalcellecarcinom, ellers rater som for baggrundsbefolkning	Kardielle bivirkninger Infektioner, herunder herpes virus	Velkendte og håndterbare bivirkninger. Fagudvalget gør opmærksom på risiko for PML.
Natalizumab	Høj	Rater som for baggrundsbefolkning observeret i større studier	Infektioner, især herpes zoster, pneumonier og urinvejsinfektioner	Overordnet god, velkendt og håndterbar sikkerhedsprofil. Bør ikke anvendes til JCV-positive patienter, og JCV-negative bør monitoreres.
Ocrelizumab	Uafklaret	Mulig forhøjet risiko for brystkræft		Gunstig bivirkningsprofil, men kun data fra 2 år. Flere usikkerheder som ikke er afklaret, deriblandt PML og

				malignitet. Fagudvalgets erfaringer med lægemidler med samme virkningsmekanisme (B-celle-depletion) indikerer ikkealvorlige sikkerhedssignaler, som ikke er beskrevet i det kliniske studie.
--	--	--	--	--

6.3 MS-patienters værdier og præferencer vedr. medicinsk behandling

Under udarbejdelsen af behandlingsvejledningen har fagudvalget vurderet en række empiriske undersøgelser af patienters værdier ved og præferencer for medicinsk behandling af multipel sklerose.

Patienters forståelse af og præferencer for risiko og fordele ved behandling med DMT's

Det identificerede systematiske review vedrørte multipel sklerose patienters forståelse af og præferencer for risiko og fordele ved sygdomsmodificerende behandlinger [33]. Fjorten publikationer med i alt 8.032 MS-patienter indgik i analysen af patienters forståelse af risiko og fordele ved DMT's, mens ni publikationer med 7.427 patienter indgik i analysen af MS-patienters præferencer for risiko og fordele ved DMT's.

Aldersmæssigt svarede patienterne til en dansk patientpopulation, med den undtagelse at der ikke indgik patienter over 52 år. De konkrete MS-diagnoser er ikke rapporteret for 49,8 og 89,8 % af studiepopulationerne.

Følgende tendenser blev fremhævet i det systematiske review:

- Selv meget små risici reducerede patienters præferencer for at tage deres DMT, ligesom meget små variationer i risici havde signifikant betydning for valg mellem DMT's. Der var tendens til, at mænd, funktionshæmmede patienter og patienter, der allerede tog effektiv og mere bivirkningstung medicin, var mere risikovillige. Der var desuden tendens til, at patienter var åbne for at øge behandlingsrisici, hvis behandlingen medførte store reduktioner i attackrater, længere udskydelse af sygdomsprogression, og hvis DMT kunne administreres oralt.
- Fælles beslutningstagning kan være afgørende for at sikre, at patienter har tilstrækkelig viden om fordele og ulemper ved deres medicinske behandlingsmuligheder. Fælles beslutningstagning kan understøtte, at valg af medicinsk behandling er i tråd med patienters præferencer.

Angående administrationsform og -frekvens

VIVE udgav i 2017 resultater fra en spørgeskemaundersøgelse baseret på et såkaldt valghandlingeksperiment blandt 2.000 MS-patienter i Danmark. 824 personer valgte at deltage i undersøgelsen. Af de patienter, som på daværende tidspunkt var eller tidligere havde været behandlet med DMT's, svarede cirka 81 % (n = 451), at de foretrak tabletter som administrationsform frem for injektion eller intravenøs behandling. I de ni supplerende publikationer blev oral behandling identificeret som den foretrukne administrationsform [34–42]. Ifølge VIVE-studiet var præferencen for oral behandling så stærk, at patienter var klar til i gennemsnit at acceptere 3,6 attacker over de følgende fire år for denne administrationsform frem for injektion i huden tre gange om ugen. Til sammenligning var patienternes gennemsnitlige præference for intravenøs behandling frem for injektion i huden tre gange om ugen én gang om måneden en accept af 1,4 attacker over de næste fire år. Fem af de seks supplerende studier, der undersøgte patienters præferencer for administrationsform overfor effekt, har ligeledes fundet, at administrationsformen har større betydning for valg af DMT end risiko for attack/beskyttelse mod attack.

Hertil kom, at et danske fokusgruppetudie (n = 40) fra 2017 fandt, at næsten alle patienter foretrak oral DMT-behandling frem for injektioner [43]. Patienterne forklarede præferencen med, at tabletter er nemmere at tage, og at de i mindre grad end injektioner skaber en oplevelse af at være syg.

Såvel VIVE-studiet som flere supplerende studier identificerede en tendens til, at patienter foretrækker sjældnere administrationsfrekvens frem for oftere [44]. Det danske fokusgruppetudie fandt, at administrationsfrekvens var vigtigt for patienter *i det omfang*, at de oplevede administrationsrelaterede bivirkninger eller var bange for nåle [43].

Angående DMT's varierende egenskaber

VIVE-studiet undersøgte, hvilke tre bivirkninger patienter helst undgår blandt de bivirkninger, som patienterne har personlig erfaring med [44]. Her fandt studiet, at patienterne helst ønsker at undgå influenzalignende symptomer (ca. 61 % af 351 patienter der personligt havde oplevet bivirkningen), psykiske reaktioner, f.eks. depression, angst eller tankemylder (ca. 60 % af 124 patienter), træthed (ca. 53 % af 247 patienter) og smerter, f.eks. i muskler og led eller hovedpine (ca. 48 % 270 patienter). Mindst vigtige var hudirritation, f.eks. rødmen eller udslæt (ca. 15 % af 191 patienter), reaktioner omkring indstikssted (17 % af 247 patienter) og ophobning af væske (ca. 18 % af 79 patienter). Fagudvalget gør opmærksom på, at nogle af de beskrevne bivirkninger (eksempelvis influenzalignende symptomer) ikke er relevante i forhold til de lægemidler, der på nuværende tidspunkt benyttes i størst omfang i dansk praksis.

Det danske fokusgruppetudie indikerer, at det vigtigste for patienterne er effektiv behandling. Patienters præferencer for DMT blev dog modereret af bivirkninger og administration, såfremt dette påvirker patienternes oplevede livskvalitet [43]. I visse tilfælde foretrak patienter at understøtte deres kortsigtede livskvalitet frem for deres langsigtede livskvalitet, f.eks. ved at afvise enhver injektionsform på grund af frygt for nåle eller foretrække sjældnere administrationsfrekvens på trods af risiko for sjældne, men fatale bivirkninger såsom PML.

Angående patienters involvering i valg af behandling

Det danske fokusgruppetudie fandt, at patienter, der for nyligt er diagnosticerede, foretrak at være mindre aktive i valg af DMT end patienter med mere sygdomserfaring [43]. Patienter med længere sygdomserfaring forklarede, at de over tid involverede sig mere aktivt i behandlingsvalg og var mindre accepterende overfor bivirkninger, der påvirkede hverdagens livskvalitet. Uanset dette ønskede de fleste patienter at være informeret om behandlingsmuligheder og samtidig få en klar anbefaling fra den behandlingsansvarlige neurolog.

Fagudvalgets vurdering af evidensgrundlaget

Det samlede evidensgrundlag er heterogent. Det er baseret på en række forskellige, hovedsageligt kvantitative, studiedesigns af observationel karakter, publiceret fra 1996 til 2017. Afrapporteringen af geografi, diagnose og DMT-behandling var mangelfuld i det systematiske review og antallet af danske studier meget begrænset. Det systematiske review er særligt begrænset af, at flere af de inkluderede primærstudier er foretaget, inden flere af de nyere DMT's var tilgængelige [33]. Belyste patientpræferencer kan derfor være svære at overføre til nutidige, danske forhold. Hertil kommer, at der bortset fra Mortensen et al. [43] mangler empiri til at fortolke de kvantitativt belyste præferencer. På baggrund af disse usikkerheder sker fagudvalgets vurdering af patienters værdier og præferencer vedrørende DMT's ud fra litteraturen med store forbehold.

Fagudvalgets konklusion vedr. patienters værdier og præferencer

Fagudvalget noterede, at litteraturen rapporterer:

- At mange patienter foretrak oral administrationsform, hvis den var tilgængelig [34–42].

- At nogle patienter havde stærkere præferencer for administrationsform end for eventuelle helbredskonsekvenser, f.eks. i form af flere attakker [44].
- At mange patienter foretrak sjældnere administrationsfrekvens frem for oftere [33].
- At nogle patienter havde præference for at øge behandlingsrisici, hvis de mulige behandlingsfordele er tilsvarende store [33,43].
- At nogle patienter var utilstrækkeligt informeret om risici og fordele ved forskellige DMT-behandlinger [33].
- At patienter ønskede at blive informeret og modtage klare råd om behandlingsmuligheder [33] [43].
- At patienters ønsker om aktiv involvering kunne variere med egen sygdomserfaring, hvor mere erfarne patienter ønsker mere aktiv involvering [43].

Fagudvalget var skeptisk overfor, at patienternes præferencer for oral administrationsform er så stærk, at patienterne er villige til at sætte helbredet på spil og acceptere substantielt flere attakker. Fagudvalget vurderede, at præferencer for behandlingsform har mindre betydning for lægemidler med sjældnere administrationsfrekvens, f.eks. for andenlinjepræparaterne.

Samlet set vurderede fagudvalget ikke, at gennemgangen af patientværdier og præferencer giver anledning til at ændre på ligestillinger eller indbyrdes placering af lægemidler. Fagudvalget mener, at patienter bør informeres og inddrages grundigt om medicinske behandlingsmuligheder, og at klinikere så vidt muligt bør tage individuelle hensyn via fælles beslutningstagning.

6.4 Konklusion og indbyrdes placering af lægemidlerne

6.4.1 Første linje

De indbyrdes placeringer og ligestillinger er grundigt beskrevet i baggrundsnotatet fra 2016 [1]. Kort fortalt vurderede RADS, at førstelinjepræparaterne interferoner, glatirameracetat, teriflunomid og dimethylfumarat var lige klinisk effektive. Evidensgrundlaget var for sparsomt til at differentiere mellem lægemidlerne.

RADS bemærkede, at der var klinisk betydende forskelle mellem de orale lægemidler (dimethylfumarat og teriflunomid) og injektionslægemidlerne (glatirameracetat og interferoner), hvad angik bivirkninger. Her vurderede RADS, at injektionslægemidlerne var mere bivirkningstunge. På den baggrund valgte RADS som hovedregel at anbefale de orale lægemidler fremfor injektionslægemidlerne, under hensyntagen til evt. graviditetsønske.

Der var ikke dokumenteret klinisk betydende forskelle indenfor gruppen af orale lægemidler i randomiserede, kliniske studier. Der er som hovedregel heller ikke dokumenteret forskelle indenfor gruppen af injektionslægemidler, med en enkelt undtagelse: Hyppigheden af patienter, som udvikler neutraliserende antistoffer (Nabs), er højest ved interferon-beta-1b 250 µg. s.c. hver anden dag, hvorfor denne dosering er placeret i kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”.

Anbefalingerne på skematisk form er i afsnit 2: Medicinrådets anbefalinger. Grundet nye diagnostiske kriterier udgår gruppen af patienter med klinisk isoleret syndrom, da denne ikke længere er relevant i behandlingssammenhæng. Specifikke anbefalinger for patienter, der skal skifte behandling grundet betydende bivirkninger på et injektionspræparat, er ikke videreført, da de relaterede til en anderledes klinisk situation.

6.4.2 Anden linje

Samlet vurderer fagudvalget, at natalizumab har den mest gunstige og veldokumenterede balance mellem effekt og bivirkninger, så længe patienterne er JCV-negative og ikke har udviklet neutraliserende antistoffer. For JCV-positive patienter vurderer fagudvalget derimod, at risikoen for PML gør balancen mellem effekt og bivirkninger meget ugunstig.

For fingolimod er der kendte bivirkninger, som fagudvalget i høj grad betragter som håndterbare. Der kendes færre bivirkninger for ocrelizumab, men her er usikkerheden større. Fagudvalget mener, at disse forhold opvejer hinanden, så ocrelizumab og fingolimod kan betragtes som ligestillede. For patienter, som er JCV-negative, ligestilles de efter natalizumab. For patienter som er JCV-positive vurderer fagudvalget, at disse to lægemidler er ligestillede som førstevalg.

Cladribin har umiddelbart en fordelagtig balance mellem effekter og bivirkninger, men usikkerhederne, også omkring irreversibilitet, er meget store. Derfor vurderer fagudvalget, at cladribin kan anvendes til patienter, hvor behandling med natalizumab, fingolimod og ocrelizumab ikke er mulig.

Alemtuzumab har en velkendt, tung bivirkningsprofil, præget af irreversible hændelser. EMAs sikkerhedskomiteé, PRAC, har den 31. oktober 2019 anbefalet restriktioner for brugen af alemtuzumab. Dette er sket på baggrund af indberetninger af yderligere alvorlige hændelser i form af intrakranielle blødninger. Alemtuzumab anbefales af PRAC kun til patienter med højaktiv sygdom trods behandling med mindst et DMT eller sygdom som hastigt forværres med mindst to attaks på et år og billeddiagnostik som viser nye læsioner. Desuden må alemtuzumab ikke bruges til patienter med bestemte sygdomme i hjerte, cirkulation og koagulationssystemet, eller patienter som har andre autoimmune sygdomme end multipel sklerose. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne ved alemtuzumab er så alvorlige, at lægemidlet ikke kan betragtes som ligestillet med cladribin for patienter, hvor behandling med natalizumab, fingolimod og ocrelizumab ikke er mulig.

Anbefalingerne på skematisk form er i afsnit 2: Medicinrådets anbefalinger.

6.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for igangsætning af behandling

Diagnosen atakvis MS stilles på baggrund af McDonald-kriterierne fra 2017 [3].

Patienter, der har haft nyligt atak eller sygdomsaktivitet på 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/nnbv7/>).

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 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 én 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 måneder, hvis NAb-testen var positiv ved 24 måneder, 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 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 JCV-antistoffer

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.

Spørgsmålet om, hvor længe sygdomsdæmpende behandling bør fortsættes, er vanskeligt at besvare, da der kun findes meget få undersøgelser af dette spørgsmål. Fagudvalget vurderer, 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.

6.6 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefalinger vedrørende lægemidler til behandling af attackvis MS.

Første linje

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Da der ikke er fremkommet afgørende nye studier siden seneste baggrundsnotat fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) fra 2016, er anbefalingerne herfra videreført:</p> <p>Lægemidlerne interferoner, glatirameracetat, teriflunomid og dimethylfumarat blev vurderet at være lige klinisk effektive. Der er derimod klinisk betydende forskelle mellem de orale lægemidler (dimethylfumarat og teriflunomid) og injektionslægemidlerne (glatirameracetat og interferoner), hvad angår bivirkninger. Her blev injektionslægemidlerne betragtet som mere bivirkningstunge. Derfor anbefales det som hovedregel at anvende orale lægemidler fremfor injektionslægemidler, under hensyntagen til graviditetsønske.</p> <p>Fagudvalget har derudover vurderet, at de versioner af glatirameracetat, der markedsføres i Danmark, kan betragtes som ækvivalente.</p>
Andre overvejelser	<p>Underopdelingen af patienter efter graviditetsønske er videreført fra det seneste baggrundsnotat fra RADS. Grundet nye diagnostiske kriterier udgår gruppen af patienter med klinisk isoleret syndrom, da denne ikke længere er relevant i behandlingssammenhæng. Specifikke anbefalinger for patienter, der skal skifte behandling grundet betydende bivirkninger på et injektionspræparat, er ikke videreført, da de relaterede til en anderledes klinisk situation.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der blev gennemført en eksplorativ litteratursøgning af patientværdier og præferencer, som ikke gav anledning til at ændre på den indbyrdes placering af lægemidlerne.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet blev af RADS vurderet til at være lav for de indbyrdes placeringer af lægemidlerne til førstelinjebehandling.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, <i>er forskellige</i> for de præparater, som er ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag.</p>

Anden linje

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Lægemidlerne er sammenlignet på en toårig og en længere (minimum fireårig) tidshorisont. På den toårige tidshorisont var der, baseret på randomiserede kliniske studier, ikke dokumentation for at skelne mellem lægemidlerne. På den længere tidshorisont blev bivirkninger vurderet kvalitativt, sammen med usikkerheder vedrørende effekt og bivirkninger, og i vurderingen på denne tidshorisont indgik klinisk erfaring. De indbyrdes placeringer af lægemidlerne er foretaget ved en samlet vurdering af de to tidshorisonter.</p> <p>Samlet vurderer fagudvalget, at natalizumab har den mest gunstige og veldokumenterede balance mellem effekt og bivirkninger, så længe patienterne er John Cunningham virus (JCV)-negative og ikke har udviklet neutraliserende antistoffer. For JCV-positive patienter vurderer fagudvalget derimod, at risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) gør balancen mellem effekt og bivirkninger meget ugunstig.</p> <p>For fingolimod er der kendte bivirkninger, som fagudvalget i høj grad betragter som håndterbare. Der kendes færre bivirkninger for ocrelizumab, men her er usikkerheden større. Fagudvalget mener, disse forhold opvejer hinanden, så ocrelizumab og fingolimod kan betragtes som ligestillede, i anden række efter natalizumab. Fagudvalget lægger vægt på, at selvom der ikke er langtidsdata på ocrelizumab, er der gode kliniske erfaringer med andre lægemidler med samme virkningsmekanisme (B-celle-depletion). For patienter, som er JCV-positive vurderer fagudvalget, at disse to lægemidler er ligestillede som førstevalg.</p> <p>Cladribin har, vurderet ud fra registreringsstudiet, en fordelagtig balance mellem effekter og bivirkninger, men usikkerhederne, også omkring irreversibilitet, er meget store. Fagudvalget udtrykker bekymring for, om patienter med sygdomsgennembrud under behandling med cladribin kan tilbydes anden højeffektiv behandling.</p> <p>På baggrund af disse forhold vurderer fagudvalget, at cladribin kan benyttes til patienter, hvor behandling med natalizumab, fingolimod og ocrelizumab ikke er mulig.</p> <p>Alemtuzumab har en velkendt, alvorlig bivirkningsprofil, præget af irreversible bivirkninger. Endvidere er nye alvorlige uønskede hændelser blevet indberettet, hvorfor EMAs sikkerhedskomite har anbefalet restriktioner for lægemidlet i oktober 2019. Fagudvalget vurderer, at alemtuzumab på grund af bivirkningsprofilen ikke kan betragtes som ligestillet med cladribin.</p>
Andre overvejelser	<p>Patienterne er opdelt efter JCV-status, da denne opdeling benyttes i dansk klinisk praksis.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der blev gennemført en eksplorativ litteratursøgning af patientværdier og præferencer, som ikke gav anledning til at ændre på den indbyrdes placering af lægemidlerne.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet er meget lav, da lægemidlerne er sammenlignet narrativt på baggrund af observationelle studier på den længste tidshorisont.</p>

Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, <i>er forskellige</i> for de præparater, som er ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag.</p>
--	--

7 Medicinerådets anbefaling

Medicinerådet 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.

Medicinerådet vurderer derimod, at lægemidler angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede med lægemidler angivet under ”anvend”. Medicinerådet finder, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de to kategorier. Medicinerådet 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. Skift mellem lægemidler indenfor gruppen af førstelinjeparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.

Tabel 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

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

Tabel 2: Kvinder som anvender antikonception og har graviditetsønske indenfor 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

*%-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	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.

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 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.*

8 Klinisk sammenligningsgrundlag

De mængder af de ligestillede lægemidler, som vil blive sammenlignet (sammenligningsgrundlaget) i forbindelse med udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen, er angivet i tabellerne 14 og 15.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 12 måneder (52 uger/364 dage) for førstelinjebehandlinger.
- En behandlingsperiode på 48 måneder (208 uger/1456 dage) for andenlinjebehandlinger. Perioden er valgt for at sikre en fair sammenligning af lægemidlerne, under hensyntagen til cladribins indikation.
- En gennemsnitlig patient vejer mellem 70 og 80 kg.

Tabel 14: Lægemidler der indgår i første linje.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
dimethylfumarat	240 mg x 2 dgl.	12 måneder	174.720 mg
glatirameracetat	20 mg x 1 dgl.	12 måneder	7.280 mg
glatirameracetat	40 mg x 3 ugtl.	12 måneder	6.240 mg
interferon-beta-1a i.m.	30 µg x 1 ugtl.	12 måneder	1.560 µg
interferon-beta-1a s.c.	22 µg x 3 ugtl.	12 måneder	3.432 µg
interferon-beta-1a s.c.	44 µg x 3 ugtl.	12 måneder	6.864 µg
interferon-beta-1b s.c.	250 µg hver 2. dag	12 måneder	45.500 µg
peg-interferon-beta-1a s.c.	125 µg hver 2. uge	12 måneder	3.250 µg
teriflunomid	14 mg dgl.	12 måneder	5.096 mg

Tabel 15: Lægemidler der indgår i anden linje.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
alemtuzumab§	12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 [†]	48 måneder	96 mg
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*	48 måneder	280 mg
fingolimod	0,5 mg p.o. x 1 dgl.	48 måneder	728 mg
natalizumab§	300 mg i.v. hver 4. uge	48 måneder	15.600 mg
ocrelizumab	600 mg i.v. hver 6. måned	48 måneder	4.800 mg

* I henhold til produktresuméet skal patienter i dette vægtinterval have 70 mg om ugen i behandlingsugerne, hvilket giver en samlet dosis på 280 mg.

[†] Fagudvalget har vurderet, at hovedparten af patienterne, som behandles med alemtuzumab, i et fireårigt perspektiv alene får to doser.

§ Disse lægemidler er ikke ligestillet med andre lægemidler i denne behandlingsvejledning.

Lægemiddelrekommandationen vil være baseret på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er beskrevet herunder.

I tabel 16 beskrives fagudvalgets vurdering af forskelle i behandlingsforløb for lægemidler, der indgår i første linje.

Tabel 16: Behandlingsforløbsbeskrivelser for lægemidler der indgår i første linje.

Lægemiddel	Vurdering af forskelle i behandlingsforløb
glatirameracetat	Ekstra sygeplejersketid på grund af administrationsform Flere blodprøver ved interferoner pga. neutraliserende antistoffer (se afsnit om øvrige forhold)
glatirameracetat	
interferon-beta-1a i.m.	
interferon-beta-1a s.c.	
interferon-beta-1a s.c.	
interferon-beta-1b s.c.	
peg-interferon-beta-1a s.c.	
dimethylfumarat	Blodprøvekontrol: taget ved egen læge/sundhedshus, screenes af sygeplejersker, kontrolleres eventuelt af læge. Der kan forekomme regionale forskelle. Blodprøver tages hver anden uge første halve år. Derefter hver anden måned.
teriflunomid	Blodprøvekontrol efter en måned, herefter hver tredje måned. Der kan være behov for hyppigere kontrol pga. lymfocytal

I tabel 17 beskrives fagudvalgets vurdering af forskelle i behandlingsforløb for lægemidler, der indgår i anden linje.

Tabel 17: Behandlingsforløbsbeskrivelser for lægemidler der indgår i anden linje.

Lægemiddel	Vurdering af forskelle i behandlingsforløb
alemtuzumab	Blodprøve og urinprøve hver måned Præmedicin og bagefter behandling: Antiviral, antibiotika (fem uger) methylprednisolon Patientsygemelding særligt ved første behandling (5 dage), men også efterfølgende behandlinger (3 dage)
cladribin	En ekstra blodprøve ved første behandling.
fingolimod	Læge og sygeplejetid (administration er længere, cirka 6 timer) samt øjenkontrol Patienttid til administration EKG og indlæggelse for observation, hvis rytmeforstyrrelse i hjerte Blodprøve hver 3.-6. måned
natalizumab	Blodprøver, fokus på neutraliserende antistoffer og JCV Patienttid til administration Blodprøve hver 3.-6. måned
ocrelizumab	Præmedicinering: Paracetamol, antihistamin, methylprednisolon Evt. måling af CD4 og CD8 Blodprøve hver 3.-6. måned Patienttid til administration

9 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. Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler.* 2018;24(2):92–5.
4. Magyari M, Laursen B. Scleroseregisteret 2018. 2018.
5. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–32.
6. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):903–12.
7. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545–58.
8. 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.
9. Medicinrådet. Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende multipel sklerose. 2018;1–20.
10. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberyé J, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1433–41.
11. Lægemiddelstyrelsen. PRODUKTRESUMÉ for Copaxone (Glatirameracetat fra Orifarm), injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte 40 mg/ml. 2018.
12. Lægemiddelstyrelsen. PRODUKTRESUMÉ for Copemyl (Glatirameracetat), injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte 40 mg/ml. 2017.
13. CBG MEB. Public Assessment Report, Scientific discussion, Marcyto 40 mg/ml, solution for injection, prefilled syringe (glatiramer acetate). 2018.
14. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, et al. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care.* 2018;20(1):9–14.
15. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008;17(3):279–301.
16. PRISMS study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet (London, England).* 1998;352(9139):1498–504.
17. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014;261(4):773–83.

18. 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.
19. 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.
20. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
21. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
22. 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.
23. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(10):343–59.
24. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2017;23(2s):1352458517727603.
25. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol*. 2013;260(4):1136–46.
26. Druart C, El Sankari S, van Pesch V. Long-term safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2017;Volume 9:1–10.
27. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, Trojano M, Pellegrini F, Paes D, et al. Epoch analysis of on-treatment disability progression events over time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One*. 2016;11(1):1–14.
28. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: Interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1190–7.
29. O’Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS study. *Neurology*. 2014;83(1):78–86.
30. Zivadinov R, Hojnacki D, Bergsland N, Kennedy C, Hagemeyer J, Melia R, et al. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years. *Eur J Neurol*. 2016;23(6):1101–9.
31. EMA. EPAR ocrelizumab. EPAR ocrelizumab. 2017.
32. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074–81.
33. Reen GK, Silber E, Langdon DW. Multiple sclerosis patients’ understanding and preferences for risks and benefits of disease-modifying drugs: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2017;375(2017):107–22.
34. Bottomley C, Lloyd A, Bennett G, Adlard N. A discrete choice experiment to determine UK patient preference for attributes of disease modifying treatments in Multiple Sclerosis. *J Med Econ*.

2017;20(8):863–70.

35. Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(6):263–75.
36. Wilson LS, Loucks A, Gipson G, Zhong L, Bui C, Miller E, et al. Patient Preferences for Attributes of Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Int J MS Care.* 2015;17(2):74–82.
37. Martinez E, Garcia JM, Muñoz D, Comellas M, Gozalbo I, Lizan L, et al. Patient preferences for treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence.* 2016;Volume 10:1945–56.
38. Lynd LD, Traboulsee A, Marra CA, Mittmann N, Evans C, Li KH, et al. Quantitative analysis of multiple sclerosis patients' preferences for drug treatment: a best–worst scaling study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(4):287–96.
39. Hincapie AL, Penm J, Burns CF. Factors Associated with Patient Preferences for Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(8):822–30.
40. Carlin C. Improving Patient-Centered Care by Assessing Patient Preferences for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Agents: A Stated-Choice Experiment. *Perm J.* 2017;
41. Wilson L, Loucks A, Bui C, Gipson G, Zhong L, Schwartzburg A, et al. Patient centered decision making: Use of conjoint analysis to determine risk–benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci.* 2014;344(1–2):80–7.
42. Arroyo R, Sempere AP, Ruiz-Beato E, Prefasi D, Carreño A, Roset M, et al. Conjoint analysis to understand preferences of patients with multiple sclerosis for disease-modifying therapy attributes in Spain: a cross-sectional observational study. *BMJ Open.* 2017;7(3):e014433.
43. Lee Mortensen G, Rasmussen P V. The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. *Patient Prefer Adherence.* 2017;Volume 11(8):1789–96.
44. Brorholt G, Jakobsen M, Ladenburg J, Nexø A. Holdninger og ønsker til medicin blandt mennesker med multipel sclerose (MS). København: VIVE; 2017.
45. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.
46. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401.
47. Calabresi PA, Radue E, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545–56.
48. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler.* 2011;17(5):578–93.
49. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416–26.
50. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2012;380(9856):1819–28.
51. Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, et al. Alemtuzumab

improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(10):1367–76.

52. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab versus interferon β -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):338–48.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
Medlemmer	Udpeget af
Thor Petersen Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Egon Stenager Professor, centerleder, klinikchef	Region Syddanmark
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 Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Preben Borring Andersen Overlæge	Inviteret af formanden
Matthias Kant Overlæge	Inviteret af formanden
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland Sclerosebehandlingsregistret Dansk Neurologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3.th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Jeppe Schultz Christensen (medlem af projektgruppe) Lauge Neimann Rasmussen (medlem af projektgruppe) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	17. december 2019	Beskrivelse af vurderingen af alemtuzumab er opdateret i forhold til EMAs sikkerhedskomité (PRAC) anbefalinger efter en undersøgelse af indberettede hændelser. EMA indikation for alemtuzumab er opdateret. Der er ikke ændringer i rækkefølgen af lægemidler
1.1	19. juni 2019	Opdatering af ATC-kode for cladribin til L04AA40. Anvendelsesindskrækning for alemtuzumab grundet EMA-undersøgelse er medtaget og har ført til, at alemtuzumab er placeret under ”anvend ikke” i anden linje. I tabel 14 er sammenligningsgrundlaget for interferon-beta-1a s.c. 44 µg x 3 ugtl. rettet til 6.864 µg.
1.0	13. marts 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Kliniske spørgsmål

Problemstillingerne er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

De kliniske spørgsmål vedrører andenlinjebehandling. De kliniske spørgsmål er opdelt på patienter, som er JCV-positive og patienter, som er JCV-negative, da denne opdeling er afgørende i klinisk praksis.

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

Population

Patienter med attakvis MS som er JCV-positive, og som enten har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, eller som har særlig høj sygdomsaktivitet og ikke tidligere har været i behandling.

Intervention

- Alemtuzumab
- Cladribin
- Fingolimod
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Rituximab

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne. Ved indirekte sammenligninger bruger vi en evt. fælles komparator (interferon eller placebo).

Effektmål

Se tabel 2.

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

Population

Patienter med attakvis MS som er JCV-negative, og som enten har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, eller som har særlig høj sygdomsaktivitet og ikke tidligere har været i behandling.

Intervention

- Alemtuzumab
- Cladribin
- Fingolimod
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Rituximab

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne. Ved indirekte sammenligninger bruger vi en evt. fælles komparator (interferon eller placebo).

Effektmål

Se tabel 18.

Fagudvalget sammenligner lægemidlerne over både en tidshorisont på 2 år og over en længere tidshorisont. Dennes nøjagtige længde vil afhænge af tilgængelige data, men er som minimum 4 år. Den samlede vurdering omfatter kliniske effekter og bivirkninger fra begge tidshorisonter.

Valg af effektmål

Tabel 18: 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 med vedvarende sygdomsforværring	Fagudvalgets vurdering
Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE's)	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 pr. 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</i> eller <i>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 uønskede hændelser	Fagudvalgets vurdering
Livskvalitet MSQOL-54 eller SF-36	Vigtigt	Helbredsrelateret livskvalitet	0,5 standard-deviationer (SD) mellem ændringerne i grupperne fra baseline	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.

13 Bilag 2: Søgeprotokoller

Førstelinjebehandling

Litteratursøgningen for førstelinjebehandling er en opdatering af den litteratursøgning, der blev foretaget ifm. udarbejdelsen af RADS' behandlingsvejledning fra 2016.

RADS' søgning blev foretaget i PubMed, men den er opdateret i databaserne Medline, Embase og CENTRAL fra og med 2015 (RADS' søgning blev kørt 1.3.2015).

Udgangspunktet for den opdaterede søgning er søgestrategien fra RADS-dokumentet, dog er denne tilpasset de respektive databaser og platforme.

Der blev søgt efter primærstudier (randomiserede kontrollerede studier).

Dato for søgning: 31. august 2018

Søgestreng:

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 30, 2018> Resultater: 150

```

1      exp Multiple Sclerosis/ (53296)
2      multiple sclerosis.ti,ab,kf. (67261)
3      (MS adj5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)).ti,ab,kf. (8419)
4      or/1-3 (75120)
5      limit 4 to yr="2015 -Current" (16055)
6      Interferons/ or Interferon-beta/ or Interferon beta-1a/ or Interferon beta-1b/ (29953)
7      (betaseron* or rebif* or avonex* or extavia*).ti,ab,kf. (530)
8      (interferon beta* or interferonbeta* or interferon b* or interferonb*).ti,ab,kf. (9439)
9      (IFN beta* or IFNbeta* or IFN b* or IFNb* or rIFN beta or rIFNbeta*).ti,ab,kf. (10597)
10     or/6-9 (38395)
11     limit 10 to yr="2015 -Current" (4907)
12     (beta interferon-1a or betainterferon-1a or betainterferon1a or interferon beta-1a or
interferonbeta-1a or interferonbeta1a or interferon b-1a or interferonb-1a or IFN beta-1a or
IFNbeta-1a or IFNbeta1a or IFNb-1a or rIFN beta-1a or rIFNbeta-1a or rIFN b-1a or rIFNb-1a
or avonex* or rebif*).ti,ab,kf. or Interferon beta-1a/ (2121)
13     limit 12 to yr="2015 -Current" (361)
14     (beta interferon-1b or betainterferon-1b or betainterferon1b or interferon beta-1b or
interferonbeta-1b or interferonbeta1b or interferon b-1b or interferonb-1b or IFN beta-1b or
IFNbeta-1b or IFNbeta1b or IFNb-1b or rIFN beta-1b or rIFNbeta-1b or rIFN b-1b or rIFNb-
1b or betaseron* or extavia*).ti,ab,kf. or Interferon beta-1b/ (1375)

```

- 15 limit 14 to yr="2015 -Current" (137)
- 16 Glatiramer Acetate/ or (glatiramer or copolymer1 or copolymer 1 or copaxone*).ti,ab,kf.
(2000)
- 17 limit 16 to yr="2015" (137)
- 18 Natalizumab/ or (natalizumab or antegren* or tysabri*).ti,ab,kf. (2257)
- 19 limit 18 to yr="2015 -Current" (801)
- 20 Dimethyl Fumarate/ or (dimethyl fumarate or dimethylfumarate or fumaderm* or
tecfidera*).ti,ab,kf. (955)
- 21 limit 20 to yr="2015 -Current" (512)
- 22 (teriflunomide or HMR1726 or aubagio*).ti,ab,kf,nm. (378)
- 23 limit 22 to yr="2015 -Current" (186)
- 24 Alemtuzumab/ or (alemtuzumab or campath* or lemtrada* or mabcambath* or
remniq*).ti,ab,kf. (3058)
- 25 limit 24 to yr="2015 -Current" (648)
- 26 Fingolimod Hydrochloride/ or (fingolimod or gilenya* or gilenia* or imusera*).ti,ab,kf.
(2502)
- 27 limit 26 to yr="2015 -Current" (1007)
- 28 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or trial.ti. or (randomi#ed or
randomly or placebo).ab. or clinical trials as topic/ or meta-analysis.pt. or network meta-
analysis.ti,ab,kf,sh. (1256985)
- 29 limit 28 to yr="2015 -Current" (264883)
- 30 5 and 11 and 17 and 29 (15)
- 31 5 and 11 and 19 and 29 (22)
- 32 5 and 13 and 29 (105)
- 33 5 and 13 and 15 and 29 (19)
- 34 5 and 11 and 20 and 29 (21)
- 35 5 and 11 and 23 and 29 (20)
- 36 5 and 21 and 23 and 29 (25)
- 37 5 and 11 and 25 and 29 (28)
- 38 5 and 11 and 27 and 29 (34)
- 39 5 and 19 and 27 and 29 (26)
- 40 5 and 19 and 25 and 29 (21)

- 41 5 and 25 and 27 and 29 (16)
42 or/30-41 (148)
43 limit 42 to (english or danish or norwegian or swedish) (143)
44 network meta-analysis.mp. (2369)
45 5 and 44 (20)
46 43 or 45 (152)
47 remove duplicates from 46 (150)

Database: Embase <1974 to 2018 August 30> Resultater: 262

- 1 multiple sclerosis/ (111774)
2 multiple sclerosis.ti,ab,kw. (100995)
3 (MS adj5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)).ti,ab,kw. (17136)
4 or/1-3 (123931)
5 limit 4 to yr="2015 -Current" (32894)
6 interferon/ or recombinant interferon/ or beta interferon/ or beta 1a interferon/ or interferon
beta serine/ or recombinant beta interferon/ (97648)
7 (betaseron* or rebif* or avonex* or extavia*).ti,ab,kw,tn. (3815)
8 (interferon beta* or interferonbeta* or interferon b* or interferonb*).ti,ab,kw. (14369)
9 (IFN beta* or IFNbeta* or IFN b* or IFNb* or rIFN beta or rIFNbeta*).ti,ab,kw. (15359)
10 or/6-9 (103238)
11 limit 10 to yr="2015 -Current" (19530)
12 (beta interferon-1a or betainterferon-1a or betainterferon1a or interferon beta-1a or
interferonbeta-1a or interferonbeta1a or interferon b-1a or interferonb-1a or IFN beta-1a or
IFNbeta-1a or IFNbeta1a or IFNb-1a or rIFN beta-1a or rIFNbeta-1a or rIFN b-1a or rIFNb-1a
or avonex* or rebif*).ti,ab,kw,tn. or beta 1a interferon/ (7961)
13 limit 12 to yr="2015 -Current" (1964)
14 (beta interferon-1b or betainterferon-1b or betainterferon1b or interferon beta-1b or
interferonbeta-1b or interferonbeta1b or interferon b-1b or interferonb-1b or IFN beta-1b or
IFNbeta-1b or IFNbeta1b or IFNb-1b or rIFN beta-1b or rIFNbeta-1b or rIFN b-1b or rIFNb-
1b or betaseron* or extavia*).ti,ab,kw,tn. or interferon beta serine/ (5258)

- 15 limit 14 to yr="2015 -Current" (865)
- 16 glatiramer/ or (glatiramer or copolymer1 or copolymer 1 or Copaxone*).ti,ab,kw,tn. (7918)
- 17 limit 16 to yr="2015" (643)
- 18 natalizumab/ or (natalizumab or antegren* or tysabri*).ti,ab,kw,tn. (9136)
- 19 limit 18 to yr="2015 -Current" (3145)
- 20 fumaric acid dimethyl ester/ or (dimethyl fumarate or dimethylfumarate or fumaderm* or tecfidera*).ti,ab,kw,tn. (3167)
- 21 limit 20 to yr="2015 -Current" (1800)
- 22 teriflunomide/ or (teriflunomide or aubagio*).ti,ab,kw,tn. (2179)
- 23 limit 22 to yr="2015 -Current" (1013)
- 24 alemtuzumab/ or (alemtuzumab or campath* or lemtrada* or mabcombath* or remniq*).ti,ab,kw,tn. (14759)
- 25 limit 24 to yr="2015 -Current" (3624)
- 26 fingolimod/ or (fingolimod or gilenya* or gilenia* or imusera*).ti,ab,kw,tn. (8041)
- 27 limit 26 to yr="2015 -Current" (3432)
- 28 crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw. or network meta-analys*.ti,ab,kw,sh. (2037078)
- 29 limit 28 to yr="2015 -Current" (486331)
- 30 5 and 11 and 17 and 29 (67)
- 31 5 and 11 and 19 and 29 (144)
- 32 5 and 13 and 29 (472)
- 33 5 and 13 and 15 and 29 (89)
- 34 5 and 11 and 20 and 29 (97)
- 35 5 and 11 and 23 and 29 (88)
- 36 5 and 21 and 23 and 29 (96)
- 37 5 and 11 and 25 and 29 (98)
- 38 5 and 11 and 27 and 29 (187)
- 39 5 and 19 and 27 and 29 (143)
- 40 5 and 19 and 25 and 29 (75)
- 41 5 and 25 and 27 and 29 (60)

- 42 or/30-41 (658)
- 43 limit 42 to (english or danish or norwegian or swedish) (648)
- 44 (network meta-analys* or network metaanalys*).mp. (3849)
- 45 5 and 44 (47)
- 46 43 or 45 (660)
- 47 (Abstract Report or Conference Abstract or Conference Paper or Conference Review).pt,st.
(3890751)
- 48 46 not 47 (280)
- 49 remove duplicates from 48 (262)

Database: CENTRAL. Resultater: 151

- 1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
- 2 multiple sclerosis:ti,ab,kw
- 3 (MS near/4 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)):ti,ab,kw
- 4 {or #1-#3}
- 5 MeSH descriptor: [Interferons] explode all trees
- 6 (betaseron* or rebif* or avonex* or extavia*):ti,ab,kw
- 7 (interferon beta* or interferonbeta* or interferon b* or interferonb*):ti,ab,kw
- 8 (IFN beta* or IFNbeta* or IFN b* or IFNb* or rIFN beta or rIFNbeta*):ti,ab,kw
- 9 {or #5-#8}
- 10 (beta interferon-1a or betainterferon-1a or betainterferon1a or interferon beta-1a or
interferonbeta-1a or interferonbeta1a or interferon b-1a or interferonb-1a or IFN beta-1a or
IFNbeta-1a or IFNbeta1a or IFNb-1a or rIFN beta-1a or rIFNbeta-1a or rIFN b-1a or rIFNb-1a
or avonex* or rebif*):ti,ab,kw or [mh "Interferon beta1a"]
- 11 (beta interferon-1b or betainterferon-1b or betainterferon1b or interferon beta-1b or
interferonbeta-1b or interferonbeta1b or interferon b-1b or interferonb-1b or IFN beta-1b or
IFNbeta-1b or IFNbeta1b or IFNb-1b or rIFN beta-1b or rIFNbeta-1b or rIFN b-1b or rIFNb-
1b or betaseron* or extavia*):ti,ab,kw or [mh "Interferon beta-1b"]
- 12 [mh "Glatiramer Acetate"] or (glatiramer or copolymer1 or copolymer 1 or
copaxone*):ti,ab,kw

- 13 [mh Natalizumab] or (natalizumab or antegren* or tysabri*):ti,ab,kw
- 14 [mh "Dimethyl Fumarte"] or (dimethyl fumarate or dimethylfumarate or fumaderm* or tecfidera*):ti,ab,kw
- 15 (teriflunomide or HMR1726 or aubagio*):ti,ab,kw
- 16 [mh Alemtuzumab] or (alemtuzumab or campath* or lemtrada* or mabcambath* or remniq*):ti,ab,kw
- 17 [mh "Fingolimod Hydrochloride"] or (fingolimod or gilenya* or gilenia* or imusera*):ti,ab,kw
- 18 #4 and #9 and #12
- 19 #4 and #9 and #13
- 20 #4 and #10
- 21 #4 and #10 and #11
- 22 #4 and #9 and #14
- 23 #4 and #9 and #15
- 24 #4 and #14 and #15
- 25 #4 and #9 and #16
- 26 #4 and #9 and #17
- 27 {or #18-#26} with Publication year from 2015 to 2018, in Trials
- 28 conference abstract:pt
- 29 nct*:au
- 30 #27 not (#28 or #29)

Andenlinjebehandling

I forbindelse med litteratursøgningen for 2. linje behandling er der søgt efter primærstudier (randomiserede kontrollerede studier).

Der blev søgt i databaserne Medline, Embase, CENTRAL, samt Cochrane Database for Systematic Reviews.

Dato for søgning: 1. oktober 2018

Søgestreng:

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 28, 2018> Resultater: 678

-
- 1 exp Multiple Sclerosis/ (53492)
 - 2 multiple sclerosis.ti,ab,kf. (67538)
 - 3 (MS adj5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)).ti,ab,kf. (8466)
 - 4 or/1-3 (75431)
 - 5 Natalizumab/ (1350)
 - 6 (natalizumab or Antegren* or Tysabri*).ti,ab,kf,nm. (2270)
 - 7 (AN-10022* or AN10022* or BG-00002* or BG00002* or BG-0002* or BG0002*).ti,ab,kf,nm. (6)
 - 8 or/5-7 (2273)
 - 9 Fingolimod Hydrochloride/ (1825)
 - 10 (fingolimod or Gilenya* or Gilenia* or Imusera*).ti,ab,kf,nm. (2514)
 - 11 (FTY720* or FTY-720* or TDI132* or TDI-132*).ti,ab,kf,nm. (1531)
 - 12 or/9-11 (2849)
 - 13 Alemtuzumab/ (1754)
 - 14 (alemtuzumab or Campath* or Lemtrada* or MabCambath* or MabKampat* or Remniq*).ti,ab,kf,nm. (3076)
 - 15 (LDP03* or LDP-03*).ti,ab,kf,nm. (2)
 - 16 or/13-15 (3077)
 - 17 Cladribine/ (1409)
 - 18 (cladribine or Leustatin* or Litak* or Intocel* or Leustat* or Mavenclad* or Movectro* or Mylinax*).ti,ab,kf,nm. (1891)
 - 19 (RWJ-26251* or RWJ26251* or NSC-105014* or NSC105014* or NSC-05014* or NSC05014*).ti,ab,kf,nm. (1)
 - 20 or/17-19 (1891)

- 21 (ocrelizumab or Ocrevus*).ti,ab,kf,nm. (218)
- 22 (RG-1594* or RG1594* or R-1594* or R1594* or PR-070769* or PR070769* or PRO-70769* or PRO70769* or RO4964913*).ti,ab,kf,nm. (3)
- 23 or/21-22 (219)
- 24 Rituximab/ (12008)
- 25 (rituximab or Mabthera* or Mab Thera* or Reditux* or Rituxan* or Ritemvia* or Rituxin* or Rixathon* or Riximyo* or Truxima* or Tuxella*).ti,ab,kf,nm. (20530)
- 26 (GP-2013* or GP2013* or IDEC-C2B8* or IDECC2B8* or RO-45229* or RO452294* or IDEC-102* or IDEC102* or RG-105* or RG105*).ti,ab,kf,nm. (63)
- 27 or/24-26 (20539)
- 28 8 or 12 or 16 or 20 or 23 or 27 (29083)
- 29 4 and 28 (3600)
- 30 exp animals/ not humans/ (4499073)
- 31 (Editorial or Letter or Case Reports or Clinical Conference or Comment or Meeting Abstracts or News or Technical Report).pt. (3539093)
- 32 or/30-31 (7935519)
- 33 29 not 32 (2747)
- 34 (systematic review or cochrane review or systematic literature review or drug class review or meta-synthesis or metasynthesis or meta-analy\$ or metaanaly\$).ti. (144180)
- 35 meta-analysis.pt. (92626)
- 36 systematic review.ab. and review.pt. (56559)
- 37 ((data adj2 extract*) or (systematic* adj2 search*)).ab. (70674)
- 38 "jbi database of systematic reviews and implementation reports".jn. (798)
- 39 network meta-analys*.ti,ab,kf,sh. (2530)
- 40 or/34-39 (217874)
- 41 33 and 40 (84)
- 42 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or trial.ti. or (randomi#ed or randomly or placebo).ab. or exp clinical trials as topic/ (1266144)
- 43 33 and 42 (650)
- 44 41 or 43 (683)
- 45 remove duplicates from 44 (678)

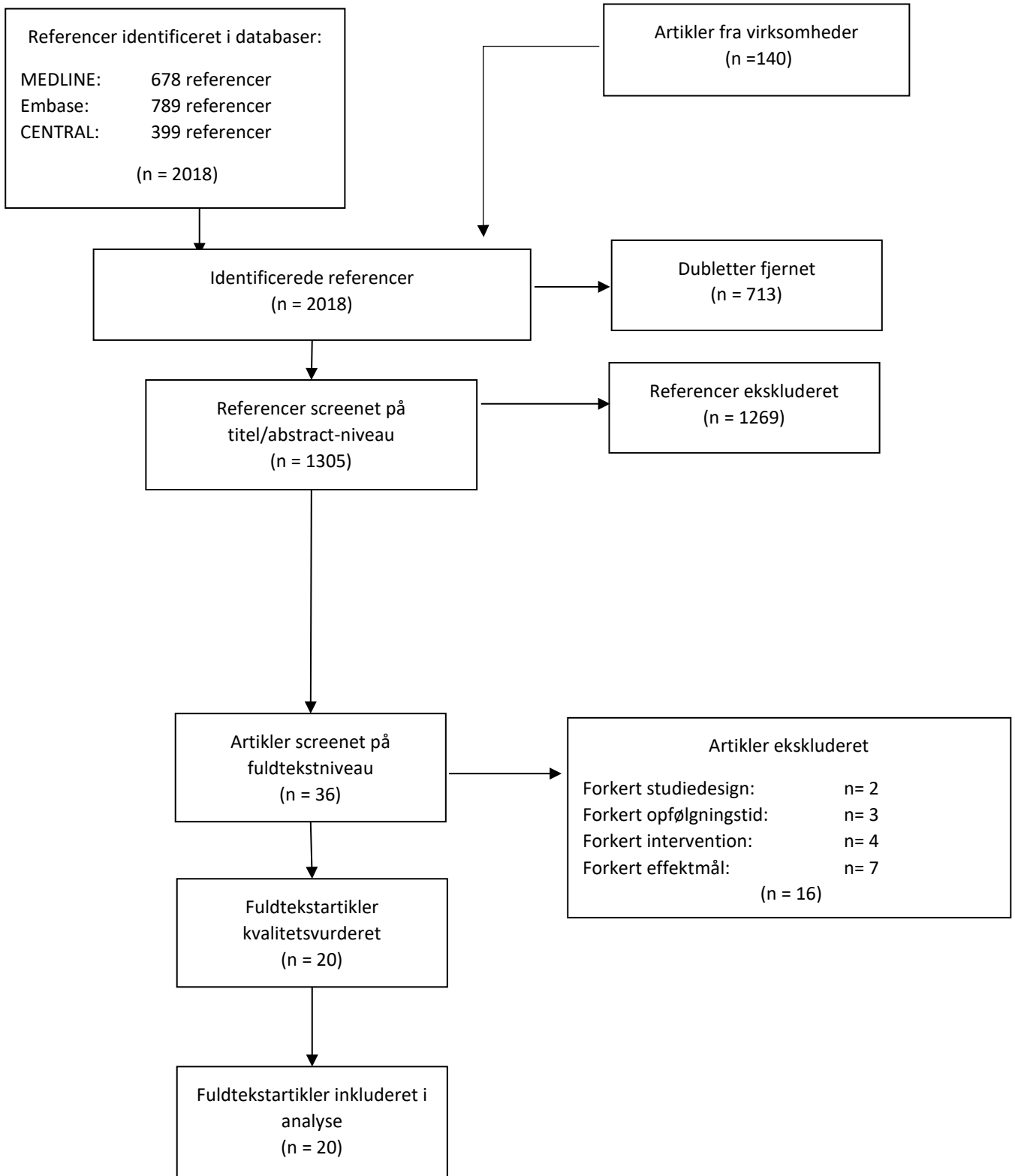
- 1 multiple sclerosis/ (112140)
- 2 multiple sclerosis.ti,ab,kw. (101325)
- 3 (MS adj5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)).ti,ab,kw. (17181)
- 4 or/1-3 (124344)
- 5 natalizumab/ (8938)
- 6 (natalizumab or Antegren* or Tysabri*).ti,ab,kw,tn. (5845)
- 7 (AN-10022* or AN10022* or BG-00002* or BG00002* or BG-0002* or BG0002*).ti,ab,kw,tn. (19)
- 8 or/5-7 (9171)
- 9 fingolimod/ (7898)
- 10 (fingolimod or Gilenya* or Gilenia* or Imusera*).ti,ab,kw,tn. (4002)
- 11 (FTY720* or FTY-720* or TDI132* or TDI-132*).ti,ab,kw,tn. (3560)
- 12 or/9-11 (8232)
- 13 alemtuzumab/ (14336)
- 14 (alemtuzumab or Campath* or Lemtrada* or MabCambath* or MabKampat* or Remniq*).ti,ab,kw,tn. (7917)
- 15 (LDP03* or LDP-03*).ti,ab,kw,tn. (2)
- 16 or/13-15 (14806)
- 17 cladribine.hw. (6168)
- 18 (cladribine or Leustatin* or Litak* or Intocel* or Leustat* or Mavenclad* or Movectro* or Mylinax*).ti,ab,kw,tn. (2327)
- 19 (RWJ-26251* or RWJ26251* or NSC-105014* or NSC105014* or NSC-05014* or NSC05014*).ti,ab,kw,tn. (5)
- 20 or/17-19 (6310)
- 21 ocrelizumab/ (1109)
- 22 (ocrelizumab or Ocrevus*).ti,ab,kw,tn. (454)
- 23 (RG-1594* or RG1594* or R-1594* or R1594* or PR-070769* or PR070769* or PRO-70769* or PRO70769* or RO4964913*).ti,ab,kw,tn. (24)
- 24 or/21-23 (1157)
- 25 rituximab/ (66802)

- 26 (rituximab or Mabthera* or Mab Thera* or Reditux* or Rituxan* or Ritemvia* or Rituxin* or Rixathon* or Riximyo* or Truxima* or Tuxella*).ti,ab,kw,tn. (41941)
- 27 (GP-2013* or GP2013* or IDEC-C2B8* or IDECC2B8* or RO-45229* or RO452294* or IDEC-102* or IDEC102* or RG-105* or RG105*).ti,ab,kw,tn. (161)
- 28 or/25-27 (69581)
- 29 8 or 12 or 16 or 20 or 24 or 28 (96085)
- 30 4 and 29 (12805)
- 31 exp animal/ not human/ (4437011)
- 32 (Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Reports or Conference Review or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey or Letter).pt. (6601155)
- 33 or/31-32 (10574084)
- 34 30 not 33 (6386)
- 35 (systematic review or cochrane review or systematic literature review or drug class review or meta-synthesis or metasynthesis or meta-analy\$ or metaanaly\$).ti. (173427)
- 36 systematic review/ or meta-analysis/ (258424)
- 37 systematic review.ab. and review.pt. (42097)
- 38 ((data adj2 extract*) or (systematic* adj2 search*)).ab. (92568)
- 39 "jbi database of systematic reviews and implementation reports".jn. (1301)
- 40 network meta-analys*.ti,ab,kw,sh. (3876)
- 41 network meta-analys*.sh. (1080)
- 42 or/35-41 (340054)
- 43 34 and 42 (209)
- 44 crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw. (2044775)
- 45 34 and 44 (743)
- 46 43 or 45 (859)
- 47 limit 46 to (english or danish or norwegian or swedish) (813)
- 48 remove duplicates from 47 (785)

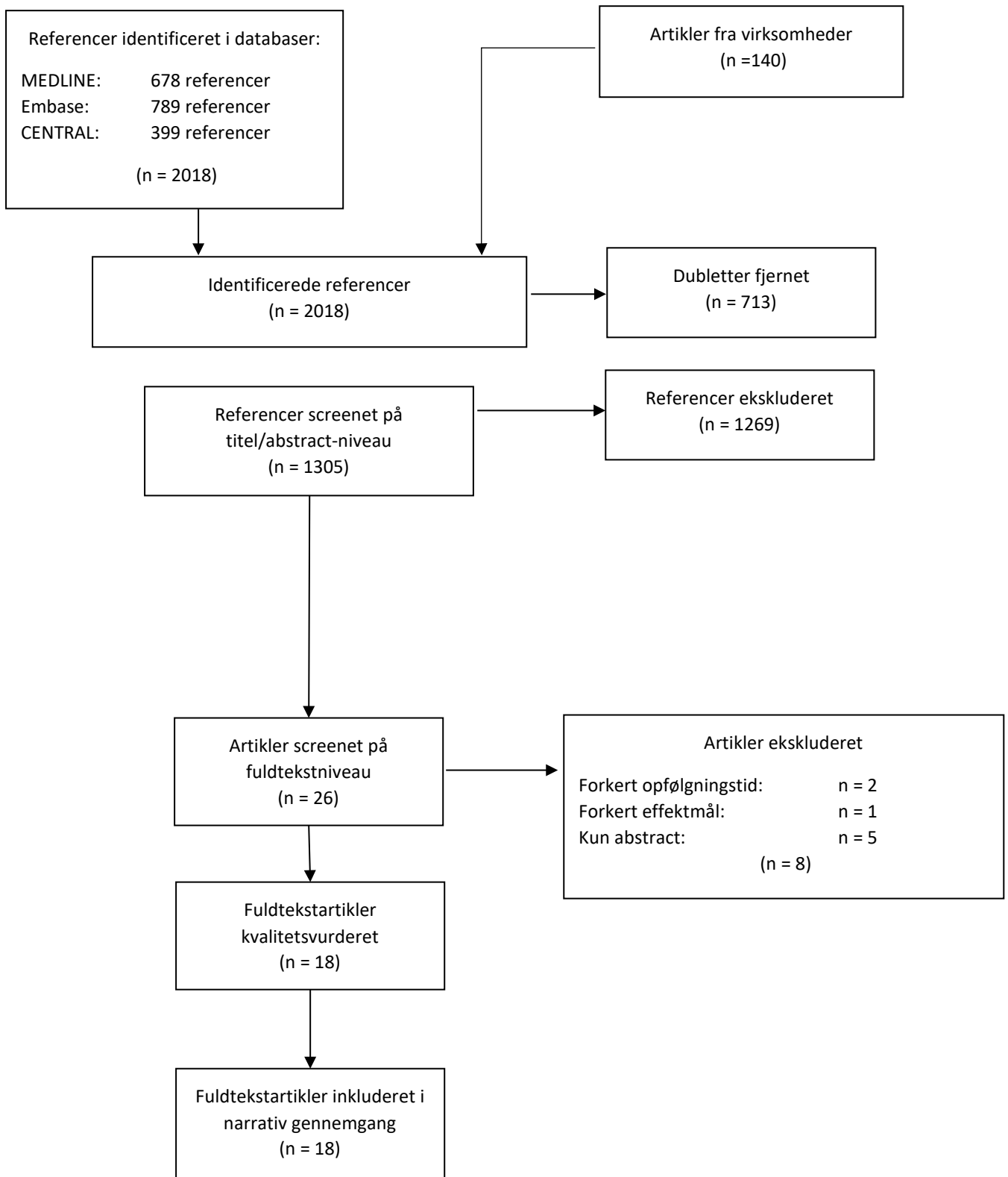
-
- #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees (2816)
 - #2 multiple NEXT sclerosis:ti,ab,kw (7432)
 - #3 (MS NEAR/5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)):ti,ab,kw (1950)
 - #4 #1 or #2 or #3 (7631)
 - #5 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees (78)
 - #6 (natalizumab or Antegren* or Tysabri*):ti,ab,kw (361)
 - #7 (AN-10022* or AN10022* or BG-00002* or BG00002* or BG-0002* or BG0002*):ti,ab,kw (1)
 - #8 #5 or #6 or #7 (361)
 - #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees (119)
 - #10 (fingolimod or Gilenya* or Gilenia* or Imusera*):ti,ab,kw (477)
 - #11 (FTY720* or FTY-720* or TDI132* or TDI-132*):ti,ab,kw (111)
 - #12 #9 or #10 or #11 (501)
 - #13 MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees (122)
 - #14 (alemtuzumab or Campath* or Lemtrada* or MabCambath* or MabKampat* or Remniq*):ti,ab,kw (548)
 - #15 (LDP03* or LDP-03*):ti,ab,kw (0)
 - #16 #13 or #14 or #15 (548)
 - #17 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees (86)
 - #18 (cladribine or Leustatin* or Litak* or Intocel* or Leustat* or Mavenclad* or Movectro* or Mylinax*):ti,ab,kw (277)
 - #19 (RWJ-26251* or RWJ26251* or NSC-105014* or NSC105014* or NSC-05014* or NSC05014*):ti,ab,kw (0)
 - #20 #17 or #18 or #19 (277)
 - #21 (ocrelizumab or Ocrevus*):ti,ab,kw (107)
 - #22 (RG-1594* or RG1594* or R-1594* or R1594* or PR-070769* or PR070769* or PRO-70769* or PRO70769* or RO4964913*):ti,ab,kw (0)
 - #23 #21 or #22 (107)
 - #24 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees (906)
 - #25 (rituximab or Mabthera* or Mab NEXT Thera* or Reditux* or Rituxan* or Ritemvia* or Rituxin* or Rixathon* or Riximyo* or Truxima* or Tuxella*):ti,ab,kw (3425)

- #26 (GP-2013* or GP2013* or IDEC-C2B8* or IDECC2B8* or RO-45229* or RO452294* or IDEC-102* or IDEC102* or RG-105* or RG105*):ti,ab,kw (20)
- #27 #24 or #25 or #26 (3427)
- #28 #8 or #12 or #16 or #20 or #23 or #27 (4948)
- #29 #4 and #28 (932)
- #30 conference abstract:pt (121946)
- #31 NCT*:au (125074)
- #32 #30 or #31 (247015)
- #33 #29 not #32 in Trials (399)
- #34 #29 not #32 in Cochrane Reviews (12)

14 Bilag 3: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, toårig tidshorisont



15 Bilag 4: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, studier med lang opfølgningstid (4 år eller mere)



16 Bilag 5: Studie- og baselinekarakteristika

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	Alder (mean \pm SD/range)	Kvinder, %	Sygdomsvarighed i år* (mean \pm SD/range)	EDSS score (mean \pm SD/range)	Antal angreb sidste år (mean \pm SD/range)	Tidligere behandlet med DMT's, %
Ocrelizumab	2015	OPERA I	NCT01247324	Hauser et al. [45]	37,1 (9,3)	65,9	6,74 (6,37)	2,86 (1,24)	1,31 (0,65)	26,2
Ocrelizumab	2015	OPERA II	NCT01412333	Hauser et al. [45]	37,2 (9,1)	65	6,72 (6,10)	2,78 (1,30)	1,32 (0,69)	27,1
Fingolimod	2009	FREEDOMS	NCT00289978	Kappos et al. [46]	36,6 (8,8)	69,6	8,0 (6,6)	2,3 (1,3)	1,5 (0,8)	42,6
Fingolimod	2011	FREEDOMS II	NCT00355134	Calabresi et al. [47]	40,6 (8,6)	77	10,4 (8,0)	2,4 (1,3)	1,4 (0,9)	74
Cladribin	2008	CLARITY	NCT00213135	Cook et al. [48] Giovanonni et al. [49]	37,9 (10,3)	68,8	7,9 (7,2)	2,8 (1,2)	-	26,1
Natalizumab	2004	AFFIRM	NCT00027300	Polman et al. [20]	35,6 (8,5)	72	5,0 (median) (0-34 range)	2,3 (1,2)	-	-
Alemtuzumab	2011	CARE-MS I	NCT00530348	Cohen et al. [50] Arroyo Gonzales et al. [51]	33,0 (8,0)	65	2,1 (1,4)	2,0 (0,8)	1,8 (0,8)	-
Alemtuzumab	2011	CARE-MS II	NCT00548405	Coles et al. [52] Arroyo Gonzales et al. [51]	34,8 (8,4)	66	4,5 (2,68)	2,7 (1,26)	1,7 (0,86)	100
Interferon-beta-1a vs. placebo	2011	BRAVO	NCT00605215	Vollmer et al. [17]	38,5 (IQR:30,3-45,9)	68,7	5,3 (IQR: 2,4-10,3)	2,5 (IQR: 1,5-3,5)	1,0 (1,0-2,0)	9,4

*IQR = interquartile range

* SD = standarddeviation

17 Bilag 6: Evidensens kvalitet

Netværksmetaanalyser

Risk of bias

Sekretariatet anvendte Cochranes 'risk of bias tool' til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 7.

Med undtagelse af CARE-MS I, II og BRAVO var alle studier blindede. Manglende blinding kan introducere selektionsbias ("*selection bias*") og "*performance bias*". Derudover, blev alle inkluderede studier vurderet at have lav risiko for bias i domænerne "*detection bias*", "*attrition bias*", "*reporting bias*" og "*other bias*". Overordnet er studierne godt beskrevet, og der blev ikke nedgraderet på grund risiko for bias i vurderingen af evidensens kvalitet.

Inkonsistens

Generelt er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens for de sammenligninger, der kun inkluderer et studie (interferon-beta-1a vs. placebo og natalizumab vs. placebo).

Indirekte evidens

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne i de inkluderede studier generelt er sammenlignelige med de patienter, der ses i dansk klinisk praksis.

Alle de vurderede sammenligninger er direkte sammenligninger med enten placebo eller interferon-beta-1a og dermed nedgraderes heller ikke på baggrund af indirekte sammenligninger.

Unøjagtighed

For effektmålet "vedvarende sygdomsforværring" er der for sammenligningen mellem interferon-beta-1a og placebo nedgraderet ét niveau for unøjagtighed på grund af usikkerheden på estimatet.

For effektmålet "alvorlige uønskede hændelser" er der for alle sammenligninger nedgraderet ét niveau for unøjagtighed på grund af usikkerhed på estimerne.

For effektmålet "behandlingsophør grundet uønskede hændelser" er der for sammenligningerne mellem ocrelizumab og interferon-beta-1a og alemtuzumab ikke nedgraderet på grund af usikkerhed på estimerne. For alle andre sammenligninger er der nedgraderet.

Andre overvejelser (publikationsbias)

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere på baggrund af publikationsbias eller andre overvejelser.

Parvise metaanalyser

Risk of bias

Sekretariatet anvendte Cochranes 'risk of bias tool' til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 7.

Inkonsistens

Generelt er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens for de sammenligninger, der kun inkluderer et studie (interferon-beta-1a vs. placebo og natalizumab vs. placebo).

Indirekte evidens

Generelt udgør studiepopulationen en selekteret undergruppe af den totale patientpopulation og har typisk bedre funktionsniveau og mindre komorbiditet. Fagudvalget vurderer dog, at studiepopulationerne i de inkluderede studier generelt er sammenlignelige med de patienter, der ses i dansk klinisk praksis. På denne baggrund nedgraderes der ikke for indirekte evidens pga. forskelle i populationer.

Alle de vurderede sammenligninger er direkte sammenligninger med enten placebo eller interferon-beta-1a, og dermed nedgraderes heller ikke på baggrund af indirekte sammenligninger.

Unøjagtighed

Der er ikke nedgraderet på grund af usikkerhed på estimerne for nogen af de inkluderede effektmål.

Andre overvejelser (publikationsbias)

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere på baggrund af publikationsbias eller andre overvejelser.

18 Bilag 7: Risk of bias

OPERA I & II

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering blev foretaget centralt med et uafhængigt, interaktivt web-respons system.
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	“Each trial center had separate treating and examining investigators, all of whom were unaware of the treatment assignments throughout the trial.”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	“The examining investigator conducted the neurologic assessments, including the Multiple Sclerosis Functional Composite and the EDSS... MR scans were analyzed centrally at an MR reading center by personnel who were unaware of the treatment assignments.”
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret efter ITT-princippet uden modificeringer.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

CARE-MS I

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	“We randomly allocated patients using an interactive voice response system... Randomisation was stratified by site.”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Moderat risiko for bias</u> 	“... both study drugs have adverse effects that precluded masking of patients and treating clinicians to treatment assignment, and because subcutaneous interferon beta-1a was available only in proprietary prefilled syringes that could not

		effectively be duplicated for placebo,..." Risikoen vurderes moderat for Medicinrådets vurdering, da alle afgørende effektmål ikke forventes påvirket af den manglende blinding.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"...we secured clinical data integrity by stringent clinical and MR rater masking, and adjudication of relapses by a committee comprising six independent and masked neurologists. Raters completed a questionnaire assessing quality of the masking at each EDSS assessment. In the absence of a masked rater, unmasked raters could submit EDSS assessments."
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter, der mindst modtog én dosis efter randomisering. Herved ekskluderedes 8 (4,1 %) patienter behandlet med alemtuzumab og 10 (2,6 %) patienter behandlet med interferon fra analysen.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

CARE-MS II

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"We randomly allocated patients with an interactive voice response system"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	"... both study drugs have adverse effects that precluded masking of patients and treating clinicians to treatment assignment, and because subcutaneous interferon beta-1a was available only in proprietary prefilled syringes that could not effectively be duplicated for placebo,..."

		Risikoen vurderes moderat, da de afgørende effektmål ikke forventes påvirket af den manglende blinding.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“...we secured clinical data integrity by stringent clinical and MR rater masking, and adjudication of relapses by a committee comprising six independent and masked neurologists. Raters completed a questionnaire assessing quality of the masking at each EDSS assessment. In the absence of a masked rater, unmasked raters could submit EDSS assessments.”
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter, der mindst modtog én dosis efter randomisering. Herved ekskluderedes 10 (2,3 %) patienter behandlet med alemtuzumab og 29 (12,6 %) patienter behandlet med interferon fra analysen.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

FREEDOMS

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“Randomization was performed centrally, with the use of a validated system and stratification according to site, with a block size of six within each site.”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ikke beskrevet i detaljer, men det antages, at patienter og personale forblev blinde. “Patients were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio, to receive oral fingolimod capsules in a dose of 0.5 mg or 1.25 mg or

		matching placebo, once daily for 24 months.”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>“To ensure that all assessments remained unbiased regarding the study-group assignments (i.e., unaffected by awareness of them), an independent, specially trained and certified examining neurologist determined all the EDSS scores.”</p> <p>“MR scans were analyzed at a central MR evaluation center by radiologists who were unaware of the study-group assignments, and an independent data and safety monitoring board evaluated the safety and overall benefit–risk profiles.”</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Begrænset og begrundet frafald, analyser udført i intention to treat-populationerne: “Both the intention-to-treat population and the safety population included all patients who had undergone randomization”
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

FREEDOMS II

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> “The randomisation sequence was generated with an automated system under the supervision of the Novartis Drug Supply Management team.”	
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“To mask treatment allocation, both fingolimod and placebo were dispensed in hard gelatin capsules of identical colour and size and packed in identical bottles.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ikke beskrevet i detaljer, men det antages, at patienter

		og personale forblev blinde. ” We randomly allocated patients (1:1:1; stratified by study centre) to receive oral fingolimod capsules in a dose of 0.5 mg or 1.25 mg or matching placebo, once daily for 24 months.”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“The efficacy assessments (ie, confirmation of relapses, scheduled EDSS,10 and Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC]11) were done by an independent, specially trained, and certified assessor not otherwise involved in the treatment of patients. All MR scans were centrally reviewed by an independent radiologist (E-WR) unaware of treatment allocation.”
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Overordnet er frafaldet begrænset og velbegrundet. Ikke alle endepunkter blev analyseret i intention to treat-populationen, herunder MR-endepunktet ”nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner”, hvorfor dette effektmål kan være behæftet med moderat risiko for bias.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

CLARITY

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“Randomization was performed with the use of a central system and a computer-generated treatment randomization code, with dynamic allocation by site in permuted blocks of six.”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“The study drugs were administered orally as short courses, each consisting of one or two 10-mg cladribine tablets or matching placebo given once daily for the first

		4 or 5 days of a 28-day period.” “To maintain the double-blind nature of the study, all patients within a weight range received the same number of tablets (cladribine or matched placebo).”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“..an independent evaluating physician who was unaware of study-group assignments performed neurologic examinations and determined whether a clinical event fulfilled criteria consistent with a relapse. Evaluators at a central neuroradiology center assessed MR evaluations in a blinded fashion.”
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Frafaldet var begrænset og ligeligt fordelt i de tre studiemærke. “The intention-to-treat population included all patients who underwent randomization, and the safety population included all patients who received at least one dose of a study drug and for whom follow-up safety data were available.”
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

AFFIRM

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“Patients were randomly assigned to treatment that was stratified according to study site in blocks of three (two active, one placebo) with the use of a computer-generated block randomization schedule and a multidigit identification number, implemented by an

		interactive voice-response system.”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either natalizumab (at a dose of 300 mg) or placebo by intravenous infusion every 4 weeks for up to 116 weeks.”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“All study personnel, patients, sponsor personnel involved in the conduct of the study, and the investigator advisory committee were unaware of treatment assignments throughout the study.”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“At each study site, primary and backup examining neurologists and primary and backup treating neurologists were designated. Treating neurologists were responsible for all aspects of patient care, including the management of adverse events and the treatment of relapsing disease. Examining neurologists performed objective evaluation with use of the EDSS and neurologic examination during all study visits; they were not in contact with patients in any other capacity, so as to reduce the possibility of being unblinded by side effects or laboratory assessments.”
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Frafaldet var begrænset og ligeligt fordelt i de to studiearme. “All analyses followed the intention-to-treat principle.”
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

BRAVO

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“The computer-generated randomization scheme prepared by the Teva Global Biostatistics Unit employed a 1:1:1 treatment assignment ratio stratified by study center..”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	Placebo blev givet som kapsel, mens interferon beta-1a blev givet som injektion: “..laquinimod 0.6 mg capsule once-daily, matching oral placebo, or IFNb-1a IM 30 lg once-weekly injection.”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	“Patients and treating neurologists were blinded to oral treatment assignment (laquinimod or placebo), but not to IFNb-1a IM assignment.”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>“The examining neurologist was blinded to all treatments. All patients, including those receiving oral treatment, wore clothing and/or a robe that ensured coverage of all potential IM injection sites during examination and were instructed not to discuss adverse events (AEs), routes of administration, or treatment assignments with the examining neurologist.”</p> <p>“MRI data were sent to the MRI-analysis center (NeuroRx Research, Montreal, Quebec, Canada) for evaluation and quantification.”</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Frafaldet var begrænset og ligeligt fordelt i de tre studiearme. Analyser af primære effektmål blev udført i intention to treat populationen: ”The primary endpoint (ARR) was assessed for all randomized patients using all study assessments made before early termination or until study end.”

		<p>Analysen af safety effektmål blev udført i en modificeret intention to treat population: "Patients who received at least one dose of study drug were evaluated for safety based on AEs, clinical laboratory parameters, vital signs, and ECGs".</p>
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

19 Bilag 8: Evidensens kvalitet og GRADE

GRADE-profil for effektmål der indgår i netværksmetaanalysen

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Vedvarende sygdomsforværring - ocrelizumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	75/827 (9.1%)	113/429 (26.3%)	RR 0.6674 (0.5064 to 0.8776)	88 fewer per 1.000 (from 130 fewer to 32 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Vedvarende sygdomsforværring - fingolimod vs. placebo												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	166/783 (21.2%)	204/773 (26.4%)	RR 0.8066 (0.6714 to 0.9614)	51 fewer per 1.000 (from 87 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Vedvarende sygdomsforværring - cladribin vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	62/433 (14.3%)	90/437 (20.6%)	RR 0.6949 (0.5163 to 0.9321)	63 fewer per 1.000 (from 100 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Vedvarende sygdomsforværring - natalizumab vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	107/627 (17.1%)	91/315 (28.9%)	RR 0.5920 (0.4622 to 0.7551)	118 fewer per 1.000 (from 155 fewer to 71 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Vedvarende sygdomsforværring – interferon-beta-1a vs. placebo												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	47/447 (10.5%)	60/450 (13.3%)	RR 0.7927 (0.5468 to 1.1280)	28 fewer per 1.000 (from 60 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ LOW	
Alvorlige uønskede hændelser - ocrelizumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	56/825 (6.8%)	68/826 (8.2%)	RR 0.8242 (0.5832 to 1.1580)	14 fewer per 1.000 (from 34 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Alvorlige uønskede hændelser - alemtuzumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	109/811 (13.4%)	40/389 (10.3%)	RR 1.3090 (0.9419 to 1.8620)	32 more per 1.000 (from 6 fewer to 89 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Alvorlige uønskede hændelser - fingolimod vs. placebo												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	91/783 (11.6%)	97/773 (12.5%)	RR 0.9321 (0.7115 to 1.2210)	9 fewer per 1.000 (from 36 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Alvorlige uønskede hændelser - cladribin vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	36/430 (8.4%)	28/435 (6.4%)	RR 1.3060 (0.8085 to 2.1160)	20 more per 1.000 (from 12 fewer to 72 more)	⊕⊕○○ LOW	
Alvorlige uønskede hændelser - interferon-beta-1a vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	25/442 (5.7%)	34/449 (7.6%)	RR 0.7536 (0.4421 to 1.2250)	19 fewer per 1.000 (from 42 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ LOW	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser - ocrelizumab vs. interferon-beta-1a												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	29/825 (3.5%)	50/826 (6.1%)	RR 0.5813 (0.3688 to 0.9011)	25 fewer per 1.000 (from 38 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser - alemtuzumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	18/402 (4.5%)	25/389 (6.4%)	RR 0.3460 (0.1879 to 0.6205)	42 fewer per 1.000 (from 52 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser - fingolimod vs. placebo												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	67/783 (8.6%)	59/773 (7.6%)	RR 1.124 (0.804 to 1.583)	9 more per 1.000 (from 15 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser - cladribin vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15/430 (3.5%)	9/435 (2.1%)	RR 1.7170 (0.7601 to 4.0830)	15 more per 1.000 (from 5 fewer to 64 more)	⊕⊕○○ LOW	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser - natalizumab vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15/627 (2.4%)	6/315 (1.9%)	RR 1.3020 (0.5316 to 3.6970)	6 more per 1.000 (from 9 fewer to 51 more)	⊕⊕○○ LOW	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser - interferon-beta-1a vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	26/447 (5.8%)	19/450 (4.2%)	RR 1.3700 (0.7739 to 2.4840)	16 more per 1.000 (from 10 fewer to 63 more)	⊕⊕○○ LOW	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- a. Kun ét inkluderet studie
- b. Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi

GRADE-profil for effektmål der ikke indgår i netværksmetaanalysen

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Årlig attackrate - ocrelizumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	827	829	-	MD 0.13 AAR lower (0.19 lower to 0.08 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Årlig attackrate - alemtuzumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	802	389	-	MD 0.23 AAR lower (0.32 lower to 0.15 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Årlig attackrate - fingolimod vs. placebo												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	783	773	-	MD 0.21 AAR lower (0.26 lower to 0.15 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Årlig attackrate - cladribin vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	433	437	-	MD 0.19 AAR lower (0.24 lower to 0.14 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Årlig attackrate - natalizumab vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	627	315	-	MD 0.5 AAR lower (0.63 lower to 0.37 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Én eller flere nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner - ocrelizumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	319/827 (38.6%)	511/829 (61.6%)	RR 0.63 (0.57 to 0.69)	228 fewer per 1.000 (from 265 fewer to 191 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Én eller flere nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner - alemtuzumab vs. interferon-beta-1a												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	362/766 (47.3%)	226/359 (63.0%)	RR 0.75 (0.61 to 0.93)	157 fewer per 1.000 (from 246 fewer to 44 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Én eller flere nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner - fingolimod vs. placebo												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	314/634 (49.5%)	453/590 (76.8%)	RR 0.64 (0.59 to 0.71)	276 fewer per 1.000 (from 315 fewer to 223 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intervention	komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Én eller flere nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner - natalizumab vs. placebo												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	245/627 (39.1%)	243/315 (77.1%)	RR 0.51 (0.45 to 0.57)	378 fewer per 1.000 (from 424 fewer to 332 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

a. Kun ét inkluderet studie