

# Medicinrådets protokol for vurdering af eculizumab til behandling af neuromyelitis optica spectrum sygdom

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

*Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.*

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

Godkendt af Medicinrådet 17. august 2020

Dokumentnummer 87068

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Begreber og forkortelser .....	3
2	Introduktion .....	4
2.1	Neuromyelitis optica spectrum sygdom .....	4
2.2	Eculizumab .....	5
2.3	Nuværende behandling .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Effektmål .....	6
3.2.1	Kritiske effektmål .....	7
3.2.2	Vigtige effektmål .....	8
4	Litteratursøgning .....	8
5	Databehandling og -analyse .....	9
6	Evidensens kvalitet .....	10
7	Andre overvejelser .....	10
8	Relation til behandlingsvejledning .....	10
9	Referencer .....	11
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	12
11	Versionslog .....	13

## 1 Begreber og forkortelser

AQP4	<i>Aquaporin-4</i>
AR	<i>Attakrate</i>
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Domain</i>
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
ITT	<i>Intention to treat</i>
MS	Multipel sklerose
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum sygdom ( <i>Neuromyelitis optica spectrum disease</i> )
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
SD	<i>Standardafvigelse</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>

## 2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Alexion Pharma Nordics AB, som ønsker, at Medicinrådet vurderer eculizumab til neuromyelitis optica spectrum sygdom. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 11. marts 2020.

### 2.1 Neuromyelitis optica spectrum sygdom

Neuromyelitis optica spectrum sygdom (NMOSD) er en kronisk neurologisk sygdom, der typisk rammer synsnerver og rygmarven. Patienter i Danmark har en medianalder på 35 år ved sygdomsdebut, men NMOSD kan ramme i alle aldre [1]. Sygdommen rammer kvinder tre gange oftere end mænd.

NMOSD er karakteriseret ved inflammation i det centrale nervesystem, der fører til demyelinisering med tab af gliaceller og neuroner og dermed neurologisk funktionstab. Patienter med NMOSD vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienter oplever attacker, der kan medføre en vedvarende forværring af symptomer gennem sygdomsforløbet [2]. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt attack indenfor det første år efter det første attack. Dette er flere end den gennemsnitlige patient med attackvis multipel sklerose (MS), og attackerne vil oftere medføre varige skader hos patienter med NMOSD. Hos patienter med NMOSD er synsproblemer meget hyppige.

Sygdommens kliniske fremtræden deler mange ligheder med MS, men adskiller sig især ved, at den underliggende patologi er forskellig. Hos NMOSD er det primært astrocytterne, der er mål for kroppens immunreaktion, hvor det hos MS er neuronernes myelinskeder, der rammes. I begge tilfælde fører det til skader på neuroner i det centrale nervesystem.

Hos ca. 75-80 % af patienter med NMOSD er antistoffer mod proteinet aquaporin-4 (AQP4) til stede i blodet. AQP4 er især til stede på astrocytternes endefødder og er en vigtig del af blod-hjernebarrieren [3,4]. Hos patienter med antistoffer mod AQP4 sker en aktivering af immunsystemet, som forårsager tab af astrocytterne, men inflammationen medfører også tab af oligodendrocytter og demyelinisering, og der ses ophobning af komplement i relation til læsionerne.

Expanded Disability Status Scale (EDSS) er en metode til at kvantificere sygdomsforværring i MS og NMOSD. Måleinstrumentet måler ændringer i niveau af sygdomsforværring over tid. EDSS er det instrument, der oftest bruges, både i kliniske studier og i klinikken. EDSS-skalaen går fra 0 (fuld funktion) til 10 (død). Scorer mellem 0,0-3,5 defineres ved patienter, der er i stand til at gå min. 500 m uden nogen hjælp; scorer mellem 3,5-5,5 er patienter med begrænset gangdistance til under 500 m uden støtte; 6,0-6,5 er defineret ved, at patienterne kan gå, men kun med støtte; 7,0-9,5 er defineret ved ophævet gangfunktion og behov for hjælp til daglige aktiviteter.

Fagudvalget finder, at det er vanskeligt at give et præcist estimat af antallet af nye patienter med NMOSD. Ansøger angiver i sin foreløbige ansøgning, at 61 danske patienter er registreret med NMOSD (via personlig kommunikation med den ansvarlige person for Skleroseregistret). Fagudvalget har fra en dansk ekspert i NMOSD fået oplyst, at 39 patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer blev registreret i Danmark i år 2007-2014 (manuskript under udarbejdelse). Der er ikke danske data fra efter 2014. På den baggrund antager fagudvalget, at antallet af patienter, der er kandidater til behandling med eculizumab sandsynligvis ligger under 50 patienter, samt at 5 nye patienter årligt vil være kandidater til behandlingen. Dette estimat er forbundet med stor usikkerhed.

## 2.2 Eculizumab

Komplementsystemet er en del af immunforsvaret og består af omkring 20 forskellige proteiner. Disse kan aktiveres i en kaskadereaktion og signalere til andre dele af immunsystemet. Aktivering af komplementsystemet kan lede til inflammation. Eculizumab er et monoklonalt antistof, der virker ved at hæmme dannelsen af komplementkompleks C5b-9, som udgør en signalvej i aktiveringen af immunsystemet hos patienter med antistoffer mod AQP4. Eculizumab kan forhindre aktivering af immunsystemet gennem denne mekanisme.

900 mg eculizumab skal administreres intravenøst en gang om ugen i fire uger i en opstartsfasen. Fra den femte uge skal 1.200 mg gives intravenøst hver anden uge.

Eculizumab øger risikoen for infektion med meningokokker (*Neisseria meningitidis*), der er forbundet med alvorlige og livstruende infektioner som meningitis og sepsis. Patienter i behandling med eculizumab skal derfor være vaccineret mod meningitis to uger inden behandlingsstart.

Behandlingen har til formål at mindske antallet af angreb og forebygge sygdomsudviklingen. Det er relevant, da hvert angreb kan medføre vedvarende skade.

Eculizumab har af European Medicines Agency (EMA) fået betegnelsen ”orphan drug” og fik i 2019 følgende indikationsudvidelse:

*“Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody-positive with a relapsing course of the disease”*

Eculizumab havde i forvejen indikationerne paroxysmal nocturnal hæmoglobinuri, atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom og refraktær generaliseret myasthenia gravis.

## 2.3 Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at forsinke/hindre angreb og dermed også hindre varig funktionsnedsættelse samt at bedre livskvaliteten.

Selvom der ikke er andre lægemidler med indikationen NMOSD, betragter fagudvalget det som væsentligt at tilbyde patienter behandling, da angreb kan give varige funktionsnedsættelser. Der benyttes en række lægemidler i dansk klinisk praksis (off label), og fagudvalgets erfaring er, at disse lægemidler har en vis effekt, selvom der ikke er evidens af høj kvalitet fra randomiserede kliniske studier.

Dansk standardbehandling af patienter med NMOSD kan opsummeres således: De fleste patienter sættes først i behandling med azathioprin (oralt cytostatikum der hæmmer leukocytproliferation, herunder T- og B-celler) og skiftes til rituximab (CD20-depleterende, som fjerner immunforsvarets B-celler og en mindre del af T-celler) ved fortsat sygdomsaktivitet. Ved bivirkninger kan der skiftes til mycophenolat mofetil (oralt cytostatikum der hæmmer leukocytproliferation, herunder T- og B-celler). Flere klinikker er begyndt at anvende rituximab som førstelinjebehandling, men den første behandling kan også være mycophenolat mofetil eller azathioprin. Hvis der er bivirkninger, kontraindikationer, eller hvis ovenstående lægemidler ikke er effektive, er alternative behandlingsmuligheder yderst begrænsede. En del patienter har andre autoimmune sygdomme, hvilket der skal tages højde for ved valg af behandling.

## 3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

### Valg af komparator

Valget af komparator er vanskeligt, da der ikke er andre godkendte lægemidler til indikationen. Fagudvalget har derfor valgt at sammenligne med placebo. Fagudvalget vil i vurderingen af eculizumab tage højde for, at denne sammenligning ikke er retvisende i forhold til dansk klinisk praksis, da patienterne ofte modtager behandling men andre immunsupprimerende lægemidler som anført ovenfor. Fagudvalget vil tage dette i betragtning, så vurderingen af eculizumab giver et så retvisende indtryk af effekten af eculizumab i forhold til klinisk praksis som muligt. Fagudvalget vil vurdere effekten af den nuværende behandling og narrativt sammenligne effekten af eculizumab med nuværende behandling.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi har eculizumab sammenlignet med placebo for patienter med neuromyelitis optica spectrum sygdom?*

#### Population

Patienter med NMOSD med en EDSS  $\leq 7$ , der har antistoffer mod AQP4 og har oplevet et eller flere angreb.

#### Intervention

Eculizumab 900 mg i.v. hver uge i fire uger efterfulgt af 1.200 mg i.v. hver anden uge.

#### Komparator

Placebo.

#### Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

### 3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

**Tabel 1. Effektmål.**

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Årlig attackrate	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal angreb pr. patient om året	Forskel på 0,2 angreb pr. patient om året
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	Forskel på 5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Vedvarende sygdomsforværring	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på EDSS score	Forskel på 0,2 point på et år
Synsskarphed	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på Snellen-tavle, opgjort som neurostatus scoring af	Forskel på 0,2 point på et år

			visuel funktion (0-6 point)	
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på SF-36	Forskel på 0,5 SMD

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.  
EDSS: Expanded Disability Status Scale, SMD: Standardized Mean Difference.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb pr. patient om året. Fagudvalget betragter dette effektmål som kritisk, da patienter med NMOSD ofte kan have relativt mange angreb, som kan medføre varig funktionsnedsættelse.

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 sygdommen og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [8,9].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 0,2 angreb pr. patient om året.

Forebyggelse af angreb er mere væsentligt for patienter med NMOSD end for patienter med attackvis MS. Fagudvalget har i protokoller til attackvis MS benyttet effektmålet *attackrate* som et vigtigt effektmål, med en mindste klinisk relevant forskel på 0,1 angreb pr. patient om året. Fagudvalget vurderer, at angreb er en mere væsentlig del af sygdomsforløbet for patienter med NMOSD, og at angreb optræder hyppigere hos disse patienter. Derfor er effektmålet kritisk i denne protokol, og den mindste klinisk relevante forskel er defineret anderledes end i protokoller for attackvis MS.

#### Bivirkninger

Bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer eculizumab sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder og med længst mulig opfølgningstid:

##### Alvorlige bivirkninger

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere alvorlige bivirkninger, er relevant for vurderingen. Da der er mange bivirkninger forbundet med lignende behandlinger, og patienterne i forvejen er meget plaget af symptomer af deres sygdom samt ofte har autoimmun komorbiditet, mener fagudvalget ikke, at det acceptabelt, at en ny behandling medfører markant flere bivirkninger. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der får alvorlige bivirkninger, er 5 %-point.

##### Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af eculizumab bivirkningsprofil og bivirkningerne rapporteret for placebo fra det kliniske studie, med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for eculizumab.

#### Vedvarende sygdomsforværring

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller på 0,5, hvis baseline EDSS er højere end 5,5.

EDSS er en metode til at kvantificere sygdomsforværring i NMOSD. Måleinstrumentet måler ændringer i niveau af sygdomsforværring over tid. EDSS er det instrument, der oftest bruges, både i kliniske studier og i klinikken. EDSS-skalaen går fra 0 (fuld funktion) til 10 (død). Scorer mellem 1,0-4,5 defineres ved patienter,



der stadig er i stand til at gå uden nogen hjælp, hvorimod scorer mellem 5,0-9,5 er defineret ved, at patienterne ikke kan gå. Det skal dog nævnes, at EDSS ved score  $\geq 5$  primært måler sygdomsforværring relateret til, om patienterne kan gå, hvorimod funktionsniveauet i overkroppen, det kognitive funktionsniveau, energiniveau og livskvalitet ikke tages i betragtning [5].

Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen.

Effektmålet ønskes opgjort som gennemsnitændring i EDSS-scoren. Den mindste klinisk relevante forskel mellem eculizumab og placebo vurderes af fagudvalget at være en score på 0,2. Fagudvalget vurderer, at denne forskel er klinisk relevant, da det vil svare til, at hver femte patient i gennemsnit oplever at undgå en stigning i EDSS på et point pr. år.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### **Synsskarphed**

Synsproblemer er et væsentligt symptom ved NMOSD, og derfor har fagudvalget valgt, at synsskarphed er et vigtigt effektmål. Synsskarphed måles på en Snellen-tavle, og fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med neurostatus scoring af visuel funktion, der benyttes i dansk klinisk praksis. Ved denne scoring får patienten 0 point ved normalt syn og 6 point ved den dårligste score, der indikerer en væsentlig forværring af patientens synsevne. Patienter med en score på 6 kan dog stadig have noget af synet intakt. Denne scoring indbefatter synet på begge øjne. Neurostatus scoring af visuel funktion indgår i EDSS som et funktionelt domæne. Fagudvalget er opmærksom på, der derved er en vis redundans mellem de to vigtige effektmål EDSS score og synsskarphed, men vurderer at synsskarphed er så væsentligt for patienter med NMOSD, at effektmålet skal opgøres særskilt.

Den mindste klinisk relevante forskel mellem eculizumab og placebo vurderes af fagudvalget at være en forskel i den gennemsnitlige ændring på 0,2 point i løbet af et år. Fagudvalget vurderer, at denne forskel er klinisk relevant, da det vil svare til, at hver femte patient i gennemsnit oplever at undgå en stigning på et point pr. år.

#### **Livskvalitet**

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36.

Fagudvalget har tidligere benyttet Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) til vurderinger af MS-lægemidler, da det er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [13,14]. MSQOL-54 bygger på SF-36, og da det ikke er valideret i NMOSD, har fagudvalget valgt det generiske instrument.

For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), og fagudvalget har derfor valgt at anvende en ændring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [16,17].

Såfremt der ikke foreligger data fra SF-36, foretrækker fagudvalget data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med NMOSD, eksempelvis det generiske EQ-5D.

## 4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor eculizumab er sammenlignet direkte med placebo.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem eculizumab og placebo:

- Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 381(7):614-625

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European public assessment reports (EPAR) for eculizumab.

## 5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgnings-skema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgnings-skemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese-metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

## Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

## Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitet- og subgrubeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## 6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget pointerer, at sammenligningen med placebo ikke er retvisende, da patienter i Danmark behandles med forskellige aktive behandlinger. Dette forhold vil indgå i fagudvalgets vurdering af eculizumab. Fagudvalget vil vurdere effekten af den nuværende behandling og narrativt sammenligne effekten af eculizumab med nuværende behandling.

Fagudvalget ønsker også yderligere viden om, hvor godt patienter vaccineret mod *Neisseria meningitidis* er beskyttet under behandling med eculizumab, eftersom vaccinen ikke beskytter mod alle meningokokstammer. Herunder vil fagudvalget gerne have ansøgers overvejelser omkring behandlingsregimet ved et evt. skift fra rituximab til eculizumab, både i forhold til vaccine og evt. behov for "bridging terapi".

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 9 Referencer

1. Papp V, Illes Z, Magyar M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology*. 2018;91(24):E2265–75.
2. Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, Havrdova EK, Alroughani R, Terzi M, et al. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* [internet]. 2020;38(November 2019):101868. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101868>
3. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* [internet]. 2012;9(1):14. Tilgængelig fra: <http://www.jneuroinflammation.com/content/9/1/14>
4. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2019;19(2):169–76.
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
6. Rudick RA. A clinically meaningful measure of disability. 2010;
7. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. 2010;69–72.
8. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, Larocca N, Hudson LD. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. 2017;721–33.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Lars Kristian Storr Overlæge, speciallæge i neurologi	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Neurologisk Selskab
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Thor Petersen Overlæge	Region Midtjylland
Egon Stenager Professor, centerleder, klinikchef	Region Syddanmark
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Jeppe Rømme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Elisabeth Penninga Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Sclerosebehandlingsregistret
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Malene Krüger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Preben Borring Andersen Overlæge	Inviteret af formanden
Matthias Kant Overlæge	Inviteret af formanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	17. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.