

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af primær progressiv multipel sklerose

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC kode	L04AA36
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
EMA Indikation	“Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in terms of disease duration and level of disability, and with imaging features characteristic of inflammatory activity”
Godkendelsesdato	18.12.2017
Offentliggørelsesdato	18.12.2017
Dokumentnummer	10039
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalg	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ocrelizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo? .....	5
	Population .....	5
	Intervention.....	5
	Komparator.....	5
	Effektmål.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål .....	7
	Mindre vigtige effektmål .....	8
4	Litteratursøgning .....	9
	Databaser for søgningen .....	9
	Søgetermer .....	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur .....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser .....	11
7	Referencer .....	11
	Fagudvalgets sammensætning.....	13
	Medicinrådets sekretariat .....	13

## Forkortelser

9HPT	<i>9 Hole Peg Test</i>
ARR	Absolut Risiko Reduktion
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
i.v.	intravenøst
MR	magnetisk ressonans (scanning)
MS	Multipel Sklerose
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
s.c.	subkutan injektion
SD	Standard Deviation
SDMT	Symbol Digit Modality Test
SPMS	Sekundær Progressive Multipel Sklerose

## 1 Formål

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

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

## 2 Baggrund

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

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

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [1,2]. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnostidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder [3]. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer [3].

### 2.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTs)), som indtil nu kun er dokumenteret effektive ved attackvis sygdom.

Der er endnu ingen DMTs som er godkendt til behandling af PPMS. Standardbehandling af disse patienter er derfor udelukkende symptomatisk. Adskillige lægemidler har været afprøvet klinisk på patienter med PPMS uden overbevisende resultater, heriblandt glatimeracetat, rituximab, interferon-beta og fingolimod. Resultaterne kan måske delvist tilskrives sub-optimale studiedesign [4].

## 2.2 Ocrelizumab

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

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

## 3 Kliniske spørgsmål

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

### 3.1.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo?

#### *Population*

Voksne med PPMS. Sygdomsvarighed på max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og sygdomsvarighed på max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5.

#### *Intervention*

Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned. Første dosis gives som 300 mg to gange med to ugers mellemrum.

Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. ( eller tilsvarende ) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsettende, f.eks. paracetamol.

#### *Komparator*

Placebo

#### *Effektmål*

Se tabel 1

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningskema, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside.

For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) ifølge de allerede definerede væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [5]. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de nedenfor angivne effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Vedvarende sygdomsforværring (Indtræder under opfølgingsperioden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint
Frafald pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
25 fods gangtest	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Overekstremitetsfunktion (9-HPT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 10 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0.5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-
<b>* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.</b>				

Tabel 1: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

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

## 3.2 Valg af effektmål

### *Kritiske effektmål*

#### **Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger)**

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller, hvis baseline EDSS var højere end 5,5, på 0,5. Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring som fastholdes over 12 uger. Den mindste klinisk relevante forskel mellem ocrelizumab og placebo vurderes af fagudvalget at være på 10 procentpoint. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose.

**Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)** omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Fagudvalget vurderer, at hvis 3 procentpoint færre patienter oplever en SAE, vil det være klinisk relevant for lægemidlets eventuelle merværdi i forhold til placebo. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose. Desuden ønskes en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i interventionsgruppen.

### *Vigtige effektmål*

**Behandlingsophør grundet bivirkninger (*Withdrawals due to adverse events* eller *Discontinuation of study drug due to adverse events*):** På grund af stor forskel i bivirkningsprofil mellem de forskellige DMTs anvendes behandlingsophør grundet bivirkning som et samlet mål for bivirkningstyngden på tværs af lægemidler. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der ophører med behandling grundet bivirkninger vil være klinisk relevant for merværdien af et lægemiddel i forhold til placebo. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose.

#### **MSQOL-54**

MSQOL-54 er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [6,7]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, SF-36. Det inkluderer alle domæner fra SF-36 og har derudover 18 sygdomsspecifikke domæner, som indeholder sundhedstilstand, seksuel funktion, tilfredshed med seksuel funktion, generel livskvalitet, kognitiv funktion, energi og social funktion. Skalaen går fra 0-100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [8]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), også for patienter med MS, og fagudvalget har derfor valgt at anvende denne [9,10].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54 foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med MS, eksempelvis de generiske SF-36 og EQ-5D.

## **Funktionelle effektmål**

For RMS bruges attackraten som et vigtigt effektmål, mens der ikke findes noget tilsvarende for PPMS. Derfor har fagudvalget valgt et antal funktionelle effektmål, som afspejler gangfunktion, håndfunktion og kognitiv funktion. Formålet er at nuancere det kritiske effektmål "vedvarende sygdomsforværring" målt med EDSS score.

### **25 fods gangtest**

Denne funktionelle test er ofte anvendt til patienter med MS og indgår bl.a. i det sammensatte mål Multiple Sclerosis Functional Composite [11]. Fagudvalget finder det relevant både at benytte EDSS score og et funktionel mål for gangfunktion. Det betragtes i litteraturen som en klinisk relevant forskel, hvis patienter med MS har en forbedring på 20 % i den tid det tager at gå 25 fod [11]. Da PPMS er en fremadskridende sygdom finder fagudvalget, at en det vil være klinisk relevant hvis en andel på 10 procentpoint færre af de behandlede patienter viser en reduktion i gangfunktion på 20 % efter 2 år. Såfremt der ikke foreligger data fra denne gangtest, ønsker fagudvalget data fra et andet funktionelt mål for gangfunktion.

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

Fagudvalget finder det relevant at inkludere et mål for overekstremitets-funktion, hvor 9HPT hyppigt anvendes i klinikken. Testen måler den tid det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt, med den dominerende og ikke-dominerende hånd [11]. For at være konsistent med den definerede mindste klinisk relevante forskel for 25 fods gangtest foreslår fagudvalget at sætte den tilsvarende for 9HPT, altså som 10 procentpoint færre patienter, der oplever en forværring på 20 %. Såfremt der ikke foreligger data fra denne specifikke test, ønsker fagudvalget data fra et andet funktionelt mål for overekstremitetsfunktion.

### **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 [12]. En ændring på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld [13], og for at være konsistent med de øvrige funktionelle mål sætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel som en andel af patienter på 10 procentpoint, der ikke oplever en 10 % reduktion i SDMT. Såfremt der ikke foreligger data fra denne specifikke test, ønsker fagudvalget data fra et andet funktionelt mål for kognitiv funktion.

### *Mindre vigtige effektmål*

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

### **MR**

Radiologiske undersøgelser med MR anvendes diagnostisk og som surrogatmål i mange kliniske studier. På baggrund af den manglende entydige sammenhænge mellem MR parametre og sygdomsudvikling, samt en klinisk vurdering af betydningen af MR, har fagudvalget valgt ikke at medtage MR parametre som vigtige eller kritiske effektmål. Fagudvalget har valgt at prioritere funktionelle effektmål, da disse betragtes som mest relevante for patienterne.



## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

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

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

### *Søgetermer*

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

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

indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

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

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

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

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

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

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

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

## 5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

For effektmål (SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

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

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

Der findes på nuværende tidspunkt ingen godkendte DMTs til PPMS, hvorfor komparator er placebo. Imidlertid har en række lægemidler været afprøvet til denne indikation. Fagudvalget ønsker at den endelige ansøgning suppleres med en beskrivelse af andre afprøvede lægemidler og en kort narrativ sammenligning med fokus på merværdien af ocrelizumab i forhold til andre afprøvede DMTs. Fagudvalget forventer, denne sammenligning som minimum indeholder information om glatimeracetat, fingolimod, interferon-beta og rituximab.

Fagudvalget finder, at grænserne for sygdomsvarighed og EDSS score defineret i EMA's indikation er arbitrære og at det ikke er udelukket, at patienter med højere EDSS score eller længere sygdomsvarighed kan få gavn af behandlingen. Fagudvalget finder det desuden ulogisk, at patienter med en sygdomsvarighed på over 10 år og en EDSS score under 5, først kan blive behandlet, når EDSS score bliver over 5, da tidlig behandling er mest hensigtsmæssigt.

## 7 Referencer

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [internet]. 2010;9(5):520–32. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
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. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [internet]. 2007;6(10):903–12. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442207702430>
4. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
5. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.

6. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
7. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* [internet]. 1995;4(3):187–206. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613530>
8. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res* [internet]. 2016;25(12):3119–27. Tilgængelig fra: [http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0962-9343%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18b&AN=611051250%0Ahttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx\\_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs11136-016-1347-x&issn=0962-9343&isbn=&volu](http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0962-9343%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18b&AN=611051250%0Ahttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs11136-016-1347-x&issn=0962-9343&isbn=&volu)
9. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
10. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* [internet]. 2017; Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-017-0444-x>
11. Rudick RA. A clinically meaningful measure of disability. *Am Acad Neurol* [internet]. 2010;74(17):S8–15. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dbb571>
12. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
13. 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.

# Bilag 1

## Fagudvalgets sammensætning

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

## Medicinrådets sekretariat

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

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