

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende satralizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum 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 sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, 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 den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

| | |
|-------------------------|---------------|
| Godkendelsesdato | 29. juni 2021 |
|-------------------------|---------------|

| | |
|-----------------------|--------|
| Dokumentnummer | 118841 |
|-----------------------|--------|

| | |
|-----------------------|-----|
| Versionsnummer | 1.1 |
|-----------------------|-----|



Indholdsfortegnelse

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Begreber og forkortelser | 3 |
| 2. | Introduktion | 4 |
| 2.1 | Neuromyelitis optica spektrum sygdom | 4 |
| 2.2 | Satralizumab | 5 |
| 2.3 | Nuværende behandling | 5 |
| 3. | Kliniske spørgsmål | 6 |
| 3.1 | Klinisk spørgsmål 1 | 6 |
| 3.2 | Effektmål | 7 |
| 3.2.1 | Kritiske effektmål | 8 |
| 3.2.2 | Vigtige effektmål | 10 |
| 4. | Litteratursøgning | 10 |
| 5. | Den endelige ansøgning | 11 |
| 6. | Evidensens kvalitet | 14 |
| 7. | Andre overvejelser | 14 |
| 8. | Relation til behandlingsvejledning | 14 |
| 9. | Referencer | 15 |
| 10. | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 16 |
| 11. | Versionslog | 18 |

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. juni 2021



1. Begreber og forkortelser

| | |
|------------------|---|
| AQP4 | Aquaporin-4 |
| 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> |
| EUnetHTA: | <i>European Network for Health Technology Assessment</i> |
| FDA: | <i>The Food and Drug Administration</i> |
| FINOSE: | Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger |
| GRADE: | System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HTA: | Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| IQWiG: | <i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i> |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| MKRF: | Mindste klinisk relevante forskel |
| NMOSD | Neuromyelitis optica spektrum sygdom |
| MS | Multipel sklerose |
| MSQOL-54 | <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i> |
| NICE: | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>) |
| PP: | <i>Per Protocol</i> |
| RR: | Relativ risiko |
| SD | Standarddderivation |
| SMD: | <i>Standardized Mean Difference</i> |



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Roche, som ønsker, at Medicinrådet vurderer satralizumab til neuromyelitis optica spektrum sygdom. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 15. september 2020.

2.1 Neuromyelitis optica spektrum 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]. Den væsentligste sygdomsprogression er således knyttet til attacker, og det er uvist, om sygdommen også progredierer i perioder uden attacker. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt attack inden for et år efter 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 end hos patienter med MS. I modsætning til MS ses milde forløb af NMOSD sjældent.

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 oligodendrocytter, der rammes. I begge tilfælde fører det til skader på neuroner i det centrale nervesystem, der fører til de symptomer, som er beskrevet ovenfor. Hos patienter med NMOSD bliver rygmarv og synsnerve ofte ramt – derfor er synsproblemer og tværsnitssyndrom hyppige og alvorlige manifestationer af sygdommen. Et NMOSD-attack kan true patientens førlighed eller syn, men ofte vil akut behandling af attacker med kortikosteroider eller evt. plasmaferese have en effekt på patientens funktionsniveau.

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 [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 komplementprotein i relation til læsionerne [5].



For patienter med NMOSD er den væsentligste sygdomsprogression forbundet med angreb.

Fagudvalget finder, at det er vanskeligt at give et præcist estimat af antallet af nye patienter med NMOSD. Medicinrådet har fra en dansk ekspert i NMOSD fået oplyst, at 39 patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer blev registreret i Danmark i perioden 2007-2014 [6]. Der foreligger ikke danske data efter 2014. På den baggrund antager fagudvalget, at antallet af patienter, der er kandidater til behandling med satralizumab, sandsynligvis ligger under 50 patienter, og at 5 nye patienter årligt vil være kandidater til behandlingen. Dette estimat er forbundet med stor usikkerhed.

2.2 Satralizumab

IL-6 er et signalstof, der har en central rolle i den sygdomsdrivende aktivering af immunforsvaret ved NMOSD. Ved høj sygdomsaktivitet er niveauet af IL-6 højt i cerebrospinalvæsken, og dette er (formentlig) en drivende faktor for inflammationen, der fører til tab af oligodendrocytter og demyelisering hos patienter med NMOSD [7,8]. IL-6-medieret aktivering er bl.a. vigtigt for dannelsen af antistoffer med AQP4 [9]. Satralizumab er et monoklonalt antistof, der binder til IL-6-receptoren [10] og dermed hindrer/sænker inflammationstilstanden i cerebrospinalvæsken .

120 mg satralizumab skal administreres subkutant ved behandlingsstart, efter to uger og efter fire uger i en opstartsfasen. Derefter skal 120 mg satralizumab administreres subkutant hver fjerde uge.

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

Satralizumab fik positive opsyn af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i april 2021. Satralizumab forventes at få følgende indikation:

”Behandling af neuromyelitis optica spektrum forstyrrelser hos voksne og unge over 12 år med NMOSD som er AQP-4-antistof positive”

2.3 Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at forsinke/hindre angreb, hindre varig funktionsnedsættelse og forbedre livskvaliteten.

Selvom der ikke er andre anbefalede 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 foreligger evidens af høj kvalitet.

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.

Medicinrådet vurderer lægemidlet eculizumab til samme indikation som satralizumab og forventer at tage stilling til en eventuel anbefaling i juni 2021.

3. Kliniske spørgsmål

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

Valg af komparator

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

Population

Populationen i det kliniske spørgsmål omfatter patienter med en Expanded Disability Status Scale (EDSS; se afsnit 3.2.1) < 7 , fordi patienter med mere fremskreden sygdom i dansk klinisk praksis ikke ville blive tilbudt sygdomsmodificerende behandling.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har satralizumab sammenlignet med placebo for patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom?

Population

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



Intervention

120 mg satralizumab s.c. ved dag 0, efter to uger og fire uger, efterfulgt af 120 mg satralizumab s.c. hver fjerde uge, evt. i kombination med anden immunsupprimerende terapi.

Komparator

Placebo

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Medicinerådet har valgt at benytte samme effektmål og MKRF som i vurderingen af eculizumab af hensyn til konsistens mellem de to vurderinger.



Tabel 1. Oversigt over valgte 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 |
| Vedvarende sygdomsforværring | <i>Kritisk</i> | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Gennemsnitlig ændring på EDSS-score | Forskel på 0,2 point på et år |
| Synsskarphe | <i>Vigtig</i> | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Gennemsnitlig ændring på Snellen-tavle, opgjort som neurostatus scoring af visuel funktion (0-6 point) | Forskel på 0,2 point på et år |
| Livskvalitet | <i>Vigtig</i> | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Gennemsnitlig ændring på SF-36 | Forskel på 0,5 SD |

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

EDSS: Expanded Disability Status Scale, SD: Standard Deviation.

3.2.1 Kritiske effektmål

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb pr. patient om året.

Medicinrådet betragter dette effektmål som kritisk, da patienter med NMOSD ofte kan have relativt mange angreb, og hvert angreb 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 [11,12].

Medicinrådet 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, fordi angrebet ofte er mere invaliderende. Medicinrådet har i protokoller til attackvis MS benyttet effektmålet *attackrate* som et vigtigt effektmål, med



en mindste klinisk relevant forskel på 0,1 attack pr. patient om året. Medicinrådet vurderer, at attacker er en mere væsentlig del af sygdomsforløbet for patienter med NMOSD, og at attacker optræder hyppigere hos disse patienter. I et dansk kohortestudie var den årlige attackrate 0,55. Derfor er effektmålet kritisk i denne protokol, og den mindste klinisk relevante forskel er defineret anderledes end i protokoller for attackvis MS.

Bivirkninger

Bivirkninger er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer satralizumab sammenlignet med komparator. Medicinrådet ønsker data på nedenstående måleenheder og med længst mulig opfølgningstid:

Alvorlige bivirkninger

Medicinrådet 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 Medicinrådet ikke, at det acceptabelt, at en ny behandling medfører markant flere bivirkninger. Medicinrådet vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der får alvorlige bivirkninger, er 5 %-point.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Medicinrådet ønsker en gennemgang af satralizumabs 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 satralizumab.

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.

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 og 3,5 defineres ved patienter, der er i stand til at gå min. 500 m uden nogen hjælp; scorer mellem 3,5 og 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.

Det skal dog nævnes, at EDSS ved score ≥ 5 primært måler sygdomsforværring relateret til, om patienterne kan gå, hvorimod funktionsniveauet i overkroppen, det kognitive funktionsniveau, energiniveau og livskvalitet ikke tages i betragtning [13].

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

Effektmålet ønskes opgjort som gennemsnitlig ændring i EDSS-scoren. Den mindste klinisk relevante forskel mellem satralizumab og placebo vurderes af Medicinrådet at være en score på 0,2. Medicinrådet 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 Medicinrådet valgt, at synsskarphed er et vigtigt effektmål. Synsskarphed måles på en Snellen-tavle, og Medicinrådet 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. Medicinrådet er opmærksom på, at der derved er en vis redundans mellem de to 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 satralizumab og placebo vurderes af Medicinrådet at være en forskel i den gennemsnitlige ændring på 0,2 point i løbet af et år. Medicinrådet 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

Medicinrådet ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36. Medicinrådet har tidligere benyttet Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) til vurderinger af lægemidler til behandling af MS, da det er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [14,15]. MSQOL-54 bygger på SF-36, og da det ikke er valideret i NMOSD, har Medicinrådet valgt det generiske instrument. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), og Medicinrådet 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 Medicinrådet data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med NMOSD, eksempelvis det generiske EQ-5D.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Medicinrådet kan også inddrage upublicerede og eventuelt fortrolige data – se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#).



Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor satralizumab er sammenlignet direkte med placebo. Studiet er rapporteret i følgende publikation(er):

- **SAkuraStar:** Traboulsee, A. et. al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder- a randomized double-blind, multicenter placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 2020, 19:402-412, incl. supplementary material. NCT: NCT02073279

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema 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 ansøgningsskemaet 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 (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (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 sensitivitetanalyse 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 (jf. 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 (jf. 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'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser.
- Begrund valget af syntesemetode (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.



Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.



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 man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Medicinrådet pointerer, at sammenligningen med placebo ikke er retvisende, da patienter i Danmark behandles med forskellige aktive behandlinger. Dette forhold vil indgå i Medicinrådets vurdering af satralizumab. Medicinrådet vil vurdere effekten af den nuværende behandling og hvis muligt sammenligne effekten af satralizumab med nuværende behandling.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMA har angivet, at satralizumab kan benyttes både som monoterapi og i kombination med immunsupprimerende behandlinger. Medicinrådet ønsker, at ansøger redegør for kombinationsbehandling i det kliniske studie og beskriver overvejelser i relation til dansk klinisk praksis.

Medicinrådet ønsker derudover, at ansøger redegør for, i hvor høj grad satralizumab ligner lægemidlerne tocilizumab og sarilumab, som ligeledes er interleukin 6-hæmmere. Ansøger bedes redegøre for virkningsmekanisme, indikationer og bivirkningsprofiler.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og Medicinrådet vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet. Medicinrådet er imidlertid i gang med at vurdere eculizumab til samme indikation og vil derfor i forbindelse med vurderingen af satralizumab sammenligne de to lægemidler i et bilag til vurderingsrapporten.



9. Referencer

1. Papp V, Illes Z, Magyari 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*. 2020;38(November 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*. 2012;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. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):493–506.
6. Papp V, Illes Z, Magyari 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.
7. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol*. 2016;183(3):480–9.
8. Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, Yonekawa T, Yamasaki R, Matsuse D, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61835.
9. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *Int J Neurosci*. 2016;126(12):1051–60.
10. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *MAbs*. 9(2):167–81.
11. 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.
12. 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.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
14. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
15. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 1995;4(3):187–206.
16. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003;41(5):582–92.
17. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2017;



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

| Sammensætning af fagudvalg | |
|--|---|
| Formand | Indstillet af |
| Lars Kristian Storr <i>Overlæge, speciallæge i neurologi</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab |
| Medlemmer | Udpeget af |
| <i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i> | Region Nordjylland |
| <i>Regionen ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere et medlem</i> | Region Midtjylland |
| Thor Petersen <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
| Said Nasim Ashna <i>Overlæge</i> | Region Sjælland |
| Jeppe Romme Christensen <i>Afdelingslæge</i> | Region Hovedstaden |
| Hilde Omestad <i>Klinisk farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Elisabeth Penninga <i>Overlæge</i> | 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 <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
| Malene Krüger <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |



Sammensætning af fagudvalg

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



11. Versionslog

| Versionslog | | |
|-------------|---------------|--|
| Version | Dato | Ændring |
| 1.1 | 29. juni 2021 | En fejl i indikationsteksten for satralizumab er rettet. |
| 1.0 | 10. juni 2021 | Godkendt af Medicinrådet. |