

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende ofatumumab til behandling af attackvis multipel sklerose



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	13. april 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	111975
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	Attakvis multipel sklerose	4
2.2	Ofatumumab til behandling af attakvis MS	4
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effekt mål.....	7
3.3.1	Kritiske effekt mål.....	8
3.3.2	Vigtige effekt mål.....	10
4.	Litteratursøgning	11
5.	Den endelige ansøgning.....	12
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	15
8.	Relation til behandlingsvejledning	15
9.	Referencer.....	16
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	18
11.	Versionslog.....	20
12.	Bilag	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 13. april 2021



1. Begreber og forkortelser

AR	<i>Adverse reaction</i>
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
DMT	Disease Modifying Treatment
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>
MS	Multipel sklerose
PICO	<i>Population, intervention, comparator and outcome</i>
PP	<i>Per-protocol</i>
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RCT	<i>Randomised clinical trial</i>
RMS	Relapserende multipel sklerose
RR	Relativ risiko
RRMS	Relapserende remitterende multipel sklerose
SDMT	<i>Symbol digit modality test</i>
SD	Standardafvigelse (<i>standard deviation</i>)
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Novartis, som ønsker, at Medicinrådet vurderer ofatumumab til attackvis multipel sklerose. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 23. december 2020 og en opdateret version 4. februar 2021. Novartis fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 28. januar 2021.

2.1 Attackvis multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk lidelse i centralnervesystemet, der typisk debuterer i 20-40 års alderen og rammer kvinder ca. dobbelt så ofte som mænd. I Danmark lever omkring 17.000 personer med multipel sklerose, og den årlige incidens er ca. 600 [1,2].

MS er karakteriseret ved, at flere lokaliserede områder i hjerne og rygmarv angribes af immunologiske celler og komponenter, som ødelægger myelinsker omkring nervefibrenes udløbere (aksoner). Tab af myelinskede forringer eller ødelægger aksonets evne til at transmittere elektriske signaler og medfører nedsat ledningshastighed eller ledningsblok resulterende i neurologiske udfald. Udover at være immunmedieret er sygdommens underliggende årsag ukendt. Der er dog fundet en række genetiske, miljømæssige og livsstilsassocierede risikofaktorer [3,4].

Patienter med MS vil opleve symptomer på deres sygdom, afhængigt af hvor deres læsion befinder sig i centralnervesystemet. Disse symptomer omfatter synspåvirkning, nedsat motorisk funktion, føleforstyrrelser, nedsat balance, vandladningsforstyrrelse, forstoppelse, nedsat seksualfunktion, smerter, træthed samt nedsat hukommelse og koncentrationsevne. Patienternes livskvalitet kan være meget negativt påvirket af symptomerne på deres sygdom.

MS kan inddeles i to overordnede kategorier: attackvis MS og progressiv multipel sklerose. Attackvis MS er langt den hyppigste form for MS og er karakteriseret ved attackvise episoder med forværring af symptomer efterfulgt af perioder med bedring. Attackvis MS kan progrediere til sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), hvor der ses et sygdomsforløb med progressiv forværring. MS kan også kategoriseres yderligere i forhold til, om sygdommen er aktiv eller ikke-aktiv [5,6]. Med aktivitet menes der attacker eller forværring, som ses på scanninger.

2.2 Ofatumumab til behandling af attackvis MS

Ofatumumab er et fuldt humaniseret monoklonalt IgG₁ antistof, der binder specifikt til et molekyle, som kaldes CD20. CD20 er et overfladeprotein på B-celle-lymfocytter og i mindre grad på nogle T-celle-lymfocytter [7,8].

Ofatumumab virker som et B-celle-depleterende lægemiddel i lighed med andre monoklonale antistoffer rettet mod CD20, f.eks. rituximab og ocrelizumab.



Ofatumumab (Kesimpta) er tilgængeligt i form af en opløsning til subkutan injektion. Ofatumumab doseres med 20 mg om ugen de første tre uger. Herefter holdes en uges pause, før der overgås til månedlig dosering.

Ofatumumab vil være indiceret til behandling af voksne patienter med attackvise former for MS med aktiv sygdom defineret ved kliniske og/eller radiologiske undersøgelser. Indikationen omfatter nydiagnosticerede patienter med attackvis MS og patienter, der allerede er i behandling, men som skifter behandling pga. manglende effekt eller bivirkninger. Ofatumumabs indikation omfatter således både 1. og 2. linje i dansk behandlingspraksis inden for MS. Se mere i afsnittet Nuværende behandling.

2.3 Nuværende behandling

MS er en uhelbredelig sygdom, og i attackvis MS er det overordnede behandlingsformål at begrænse varighed og intensitet af det akutte atak, at symptomlindre samt at reducere frekvens og intensitet af fremtidige attacker. Derved håber man at kunne begrænse funktionstab og øge patientens livskvalitet. Behandling af attackvis MS kan således inddeles i to kategorier: symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying therapy*, DMT).

Inddeling af patienter

Lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose er delt op i to grupper i Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation [9,10], hhv. første og anden linje. Dette skal forstås således, at de mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler kaldes andenlinjepræparater 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 førstelinjepræparater, omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret klinisk og radiologisk). Skift mellem lægemidler inden for gruppen af førstelinjepræparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.

Patienter, som behandles med førstelinjepræparater, opdeles efter graviditetsønske og anvendelse af antikonception. Baggrunden for dette er, at der anbefales forskellige udvaskningsperioder for lægemidlerne inden påbegyndt graviditet. I den nuværende behandlingsvejledning er dimethylfumarat og teriflunomid klinisk ligestillede til mænd og kvinder, som benytter antikonception [10]. I lægemiddelrekommandationen er dimethylfumarat førstevalg for populationen, som er opdelt i to grupper: "mænd og kvinder, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske" og "kvinder, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år".

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjepræparater, er:

- patienter med fortsat sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk) på et førstelinjepræparat



- 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 nogle DMT'er (hovedsageligt natalizumab) i observationelle studier har vist sig at kunne medføre øget risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som forårsages af JCV [1].

Udover kliniske undersøgelser bliver patienter med MS fulgt ved radiologiske undersøgelser. Fagudvalget har i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis MS anbefalet magnetisk resonansscanning en gang om året [9]. På scanningen kan klinikerne se tegn på aktiv inflammatorisk aktivitet, nye og gamle læsioner samt atrofi (tab af hjernevolumen).

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.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har ofatumumab sammenlignet med teriflunomid for voksne patienter med aktiv attackvis MS og gennemsnitlig sygdomsaktivitet (førstelinjebehandling)?

Population

Patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret klinisk og radiologisk).

Intervention

Ofatumumab 20 mg subkutant hver 4. uge (initialdosis dag: 1, 7 og 14).

Komparator

Teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Teriflunomid og dimethylfumarat er klinisk sidestillet som 1. valg af førstelinjeparater til denne populationen i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis MS [10], mens dimethylfumerat grundet omkostninger er første valg i lægemiddelrekommandationen. Teriflunomid er valgt som komparator, da der foreligger et direkte studie af ofatumumab og teriflunomid, hvilket vil give det bedste datagrundlag for sammenligningen.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab for voksne patienter med aktiv attakvis MS og høj sygdomsaktivitet (andenlinjebehandling)?

Population

Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineret klinisk og radiologisk), uanset anti-JCV status.

Intervention

Ofatumumab 20 mg s.c. hver 4. uge (initialdosis dag: 1, 7 og 14).

Komparator

Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned.

Ocrelizumab er klinisk ligestillet med fingolimod i Medicinrådets behandlingsvejledning og 1. valg af andenlinjepræparater til JCV-positive patienter (2. valg til JCV-negative patienter) i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for attakvis MS [10]. Ocrelizumab er valgt som komparator, da det har en virkningsmekanisme, som ligner ofatumumabs.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Effektmål

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



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med en ændring i CDP bekræftet efter 3 mdr.	10 %-point
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige bivirkninger	3 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Kvalitativ vurdering
Årlig attackrate	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal attacker pr. patient om året	0,1 attacker pr. patient pr. år
Kognitiv funktion	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som undgår en 10 %-points forværring på SDMT	10 %-point
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i MSQOL54	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. *Standard deviation* (SD).

3.3.1 Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder)

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 var højere end 5,5.

EDSS er en metode til at kvantificere sygdomsforværring i MS. 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 ≥ 5 primært måler sygdomsforværring



relateret til, om patienterne kan gå, hvorimod funktionsniveauet i overkroppen, det kognitive funktionsniveau, energiniveau og livskvalitet ikke tages i betragtning [11]. Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen. Effektmålet CPD3 betyder, at den vedvarende sygdomsforværring opgøres som andelen af patienter, der oplever en sygdomsforværring, som fastholdes over 3 måneder. Fagudvalget forventer, at omkring 10-15 % af patienterne behandlet med nuværende dansk standardbehandling vil progrediere i løbet af to år. Den mindste klinisk relevante forskel mellem to aktive behandlinger i første linje vurderes af fagudvalget at være på 10 %-point.

Bivirkninger

Bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer ofatumumab sammenlignet med komparator.

Kendte bivirkninger ved andre B-celle-depleterende lægemidler er infusionsreaktioner såsom kløe, udslæt, feber, kvalme, hovedpine, hoste, træthed, svimmelhed, angioødem og hypotension. Derudover viser erfaringer fra B-celle-depleterende lægemidler, at der kan være en forøget risiko for infektioner, herunder øvre luftvejsinfektioner, herpesinfektioner og HBV-reakivering.

Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

Alvorlige bivirkninger

Medicinerådet finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere alvorlige bivirkninger, er relevant for vurderingen. Da der allerede eksisterer flere effektive behandlingsalternativer, accepterer fagudvalget ikke, at en ny behandling er markant mere bivirkningstung. Medicinerådet vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der får alvorlige bivirkninger, er 3 %-point.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Medicinerådet ønsker en gennemgang af ofatumumabs, teriflunomids og ocrelizumabs bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger.

Medicinerådet er specielt interesseret i forekomsten af alvorlige eller hyppige infektioner samt bivirkninger, der kræver hyppig monitorering såsom ændring i levertal.

Medicinerådet ønsker sikkerhedsdata på langtidseffekter (≥ 5 år) ved behandling med ofatumumab. Herunder ønskes bivirkninger angivet med særligt fokus på udvikling af neutropeni, faldende IgG-niveauer, infektioner og vaccinationsrespons.

Medicinerådet vægter den kvalitative gennemgang af bivirkninger højt i vurderingen af ofatumumab og bemærker, at der i dansk klinisk praksis lægges stor vægt på sikkerhed og tolerabilitet ved behandling af MS på første linje.



3.3.2 Vigtige effektmål

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb pr. patient om året. Medicinrådet betragter dette effektmål som vigtigt, da forebyggelse af angreb er et behandlingsmål i sig selv. Angreb kan medføre varige funktionstab, og fravær af angreb må forventes at have positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives MS og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [12,13]. Fagudvalget har i tidligere protokoller vurderet, at de nuværende lægemidler, som anbefales til andenlinjebehandling af multipel sklerose, kan reducere den årlige attackrate med 0,2-0,5 pr. patient om året i forhold til placebo og 0,17 i forhold til interferon [1]. Medicinrådet har valgt at benytte en tilsvarende forskel for to aktive lægemidler til førstelinjebehandling. En gennemsnitlig forskel i den årlige attackrate på 0,1 pr. patient om året vurderes af fagudvalget at være den mindste klinisk relevante forskel mellem ofatumumab og komparator. Tallet kan virke meget lavt, men da velbehandlede patienter i dansk klinisk praksis generelt har få angreb (ca. 0,1- 0,2 om året ifølge upublicerede danske registerdata, som fagudvalget har kendskab til), vil en forskel på 0,1 kunne skelne mellem to behandlings effektivitet.

Kognitiv funktion, "Symbol Digit Modality Test" (SDMT)

Medicinrådet finder, det er vigtigt at inkludere et mål for kognitiv funktion, da denne har stor betydning for patienternes trivsel og funktionsniveau. Der findes flere forskellige instrumenter, hvoraf fagudvalget har valgt SDMT-testen. I denne test skal patienterne på tid matche symboler og tal ud fra en forudbestemt nøgle. Testen er enkel, hurtig og kan med stor sensitivitet opdage kognitive skader og ændringer i kognitiv funktion over tid. Scoren bestemmes ud fra, hvor mange matchende kombinationer af symboler og tal patienterne har opnået på 90 sekunder, og kan maksimalt være 110 point [14]. En ændring i test-score på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld, og fagudvalget vurderer, at få patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet oplever en sådan ændring på dansk standardbehandling [15]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen, der ikke oplever en 10 %'s reduktion i SDMT, er klinisk relevant.

Livskvalitet, "Multiple Sclerosis Quality of Life-54" (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 [16,17]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, *Short Form 36* (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 [18]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standardafvigelse (SD) – også for patienter med MS – og



fagudvalget har derfor valgt at anvende en forbedring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [19,20].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54, foretrækker Medicinrådet data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med MS, f.eks. de generiske SF-36 eller 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 Lægemiddelagenturs (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. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets princippapir.

Klinisk spørgsmål 1

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

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020;383(6):546–57

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

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor ofatumumab er sammenlignet direkte med ocrelizumab. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

¹ For yderligere detaljer se [Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser \(medicinraadet.dk\)](#)



Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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

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 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 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 undtagelsesvisse 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.



Valg af analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv 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

Medicinerådet ønsker, at ansøger kun anvender RCT-studier til at besvare de kliniske spørgsmål i denne protokol.

Vær opmærksom på, at Medicinerådets 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 Medicinerådets 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. behandlingens længde 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

Da kvinder i en fødedygtig alder udgør en væsentlig del af patienter med MS, bør ønsker om graviditet være et opmærksomhedspunkt ift. MS-behandling. Ofatumumab er et IgG-antistof og derfor i stand til at krydse placenta over i fosterets blodbane. B-celle-depleterende antistofbehandling er derfor kontraindiceret ved graviditet pga. mulig risiko for foster og nyfødt. Det anbefales, at kvinder anvender effektiv antikonception under B-celle-depleterende behandling og i minimum 6 måneder efter sidste behandling [21]. Medicinrådet vil tage overvejelser angående graviditet med i vurderingen af lægemidlet.

Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer hvad angår type, varighed og forventet effekt.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i forbindelse med vurderingen af ofatumumab tage stilling til, om lægemidlet foreløbigt kan placeres i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis MS.



9. Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
2. Magyari M, Joensen H, Laursen B. Scleroseregisteret 2021. København; 2021.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
4. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10130):1622–36.
5. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet. 2016. 33 sider.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
7. Semple KM, González CM, Zarr M, Austin JR, Patel V, Howard KE. Evaluation of the Ability of Immune Humanized Mice to Demonstrate CD20-Specific Cytotoxicity Induced by Ofatumumab. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):283–90.
8. Lin TS. Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody. *Pharmgenomics Pers Med*. 2010;3:51–9.
9. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipl sklerose. 2019.
10. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose v.1.2. 2019.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
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. 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.
14. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
15. 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.
16. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los



Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.

17. 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.
18. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res.* 2016;25(12):3119–27.
19. 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.
20. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2017;
21. Ocrevus : EPAR - Risk-management-plan-summary. 2021.



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 udpeget af 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 Omestadt <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
1.0	13. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 1

Søgestreng til PubMed:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgetermer	Kommentar
#1	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[mh]	Søgetermer for populationen
#2	RMS[tiab] OR RRMS[tiab] OR RR-MS[tiab]	
#3	relaps*[tiab] AND (multiple sclerosis[tiab] OR MS[tiab])	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	ofatumumab[nm] OR ofatumumab[tiab] OR Kesimpta*[tiab] OR Arzerra*[tiab] OR Humax*[tiab]	Søgetermer for intervention/komparator
#6	ocrelizumab[nm] OR ocrelizumab[tiab] OR Ocrevus*[tiab]	
#7	#5 OR #6	
#8	#4 AND #7	Kombination population og lægemidler
#9	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]) NOT (Animals[mh] NOT Humans[mh])	Filter til identificering af randomiserede studier
#10	#8 AND #9	
#11	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#12	#10 NOT #11	Endelig søgning

Felter:

mh: Indekseringsterm i Medline/PubMed

ti: titel

tiab: titel/abstract

nm: supplementary concept/substance

pt: publikationstype



Søgestreng til CENTRAL:

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"]	Søgetermer for populationen
#2	multiple sclerosis:kw and embase:an and relaps*:ti,ab,kw	
#3	(RMS or RRMS OR "RR MS"):ti,ab	
#4	(relaps* and (multiple next sclerosis or MS)):ti,ab	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
#6	(ofatumumab or Kesimpta* or Arzerra* or Humax*):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention/komparator
#7	(ocrelizumab or Ocrevus*):ti,ab,kw	
#8	#6 or #7	
#9	#5 and #8	Kombination population og lægemidler
#10	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#11	NCT*:au	
#12	("conference abstract" or review):ti,pt	
#13	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#14	#10 or #11 or #12 or #13	
#15	#9 not #14	Endelig søgning

Felter:

mh: Medline/PubMed indekseringsterm

ti: titel

ab: abstract

kw: indekseringsterm (Medline og/eller Embase)

pt: publikationstype

so: source

au: forfatter