

Medicinrådets vurdering vedrørende eculizumab til behandling af neuromyelitis optica spectrum sygdom (NMOSD)



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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	26. maj 2021
Dokumentnummer	114057
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Neuromyelitis optica spectrum sygdom	6
3.2	Eculizumab	7
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode	8
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	23
6.	Andre overvejelser	24
7.	Relation til behandlingsvejledning	24
8.	Referencer	25
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	26
10.	Versionslog	28
11.	Bilag	29
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	29
	Bilag 2: GRADE.....	30

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 8. juni 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at værdien af eculizumab sammenlignet med placebo til patienter med NMOSD ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Datagrundlaget er en direkte sammenligning, men designet gør, at vurderingen af de fleste effektmål er forbundet med stor usikkerhed.

Medicinrådet finder, at eculizumab kan have en effekt på angreb, men det er ikke dokumenteret om det påvirker sygdomsprogressionen. Samtidig er Medicinrådet bekymret for infektionsrisikoen. Medicinrådet formoder på den baggrund, at eculizumab kan være et bedre alternativ for patienterne end ingen behandling

Rådet bemærker, at andre immunsupprimerende lægemidler også formodes at have en effekt på at forhindre eller forsinke angreb hos patienter med NMOSD, og at de også kan medføre bivirkninger. Der er erfaring med disse lægemidler og håndtering af bivirkningerne i dansk klinisk praksis. Det er på baggrund af data ikke muligt at vurdere, om eculizumab er et bedre, ligeværdigt eller dårligere behandlingsalternativ end disse



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AQP4	Aquaporin 4
CI:	Konfidensinterval
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MCS	<i>Mental component score</i>
MS	Multipel sklerose
MSQL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
NMOSD	Neuromyelitis optica spektrum sygdom
OR:	<i>Odds ratio</i>
PCS	<i>Physical component score</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD	Standard deviation
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af eculizumab til neuromyelitis optica spectrum sygdom er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Alexion Pharma. Medicinrådet modtog ansøgningen den 12. februar 2021.

De(t) kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Neuromyelitis optica spectrum sygdom

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

NMOSD er karakteriseret ved inflammation i det centrale nervesystem, der fører til demyelinisering med tab af gliaceller og neuroner og dermed neurologisk funktionstab. Patienter med NMOSD vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienter oplever attackker, der kan medføre en vedvarende forværring af symptomer gennem sygdomsforløbet [2]. Den væsentligste sygdomsprogression er således knyttet til attackker, og det er uvist, om sygdommen også progredierer i perioder uden attackker. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt attack inden for det første år efter det første attack. Dette er flere end den gennemsnitlige patient med attackvis multipel sklerose (MS), og attackkerne 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 attackker 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 komplement i relation til læsionerne.

For patienter med NMOSD er den væsentligste sygdomsprogression forbundet med angreb. Fagudvalget finder det vanskeligt at vurdere, om sygdomsprogression også foregår uafhængigt af angreb.

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

3.2 Eculizumab

Eculizumab er et monoklonalt antistof, der virker ved at hæmme dannelsen af komplementkompleks C5b-9. Komplementsystemet er en del af immunforsvaret og består af omkring 20 forskellige proteiner. Disse kan aktiveres i en kaskadereaktion og signalere til andre dele af immunsystemet. Aktivering af komplementsystemet kan lede til inflammation. Eculizumab kan derfor forhindre aktivering af immunsystemet.

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

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

Behandlingen med eculizumab har til formål at mindske antallet af angreb og dermed forebygge sygdomsprogression.

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

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



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

3.3 Nuværende behandling

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

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

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

Valg af komparator

Valget af komparator har været vanskeligt, da der ikke er andre godkendte lægemidler til indikationen. Medicinrådet har derfor valgt at sammenligne med placebo. Fagudvalget har i vurderingen af eculizumab taget 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. Fagudvalget vil tage dette i betragtning, så vurderingen af eculizumab giver et så retvisende indtryk af effekten af eculizumab i forhold til klinisk praksis som muligt. Fagudvalget vil vurdere effekten af den nuværende behandling og derefter sammenligne effekten af eculizumab med nuværende behandling.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende eculizumab beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen samt EMAs EPAR [5]:

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

Ansøger har desuden indsendt data fra to conferenceabstracts, som baserer sig på samme kliniske studie som den publicerede artikel, og upublicerede data-on-file fra samme studie:

- Berthele A, Pittock S, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Impact of eculizumab on reported quality of life in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: findings from the PREVENT study. ECTRIMS; Stockholm 2019.
- Palace J, Pittock S, Berthele A, Fujihara K, Kim H, Levy M, et al. Impact of eculizumab on disability measures in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: phase 3 PREVENT study. ECTRIMS; Stockholm 2019

Disse data besvarer effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data. ([Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser \(medicinraadet.dk\)](#)). Data-on-file er markeret som fortrolige, da ansøger endnu ikke har offentliggjort dem.

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
PREVENT	Fase III randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie (time-to-event-studie med median follow-up-tid på 36 uger)	01892345	143 patienter med NMOSD randomiseret 2:1 til eculizumab og placebo

**Tabel 2. Baselinekarakteristika**

	Eculizumab	Placebo
Alder	43,9 (13,3)	45 (13,3)
Middel (SD)		
Køn	88 (91,7)	42 (89,4)
% kvinder		
EDSS	4,15 (1,65)	4,26 (1,51)
Middel (SD)		
Årlig attackrate ved baseline (gennem 24 måneder før studiestart)	1,94 (0,9)	2,07 (1,04)
Middel (SD)		
Tidligere behandling (%)		
Kortikosteroider	70,8	63,8
Azathioprin	63,5	55,3
Rituximab	27,1	42,6
Mycophenolate mofetil	28,1	31,9
Behandling ved baseline (%)	78,1	72,3
Ingen	21,9	27,7
Kortikosteroider alene	16,7	23,4
Azathioprin	38,5	27,7
Mycophenolate mofetil	17,7	17
Andet lægemiddel	5,2	4,3

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika er godt fordelt mellem de to studiearme. Der er forskel på andelen af patienter, som tidligere har været behandlet med rituximab i de to studiearme, men da de to arme ligner hinanden, hvad angår attackrate og EDSS, skønner fagudvalget, at der ikke er forskel i sygdomsgrad hos de to patientpopulationer.

Patientpopulationen ligner den danske patientpopulation, hvad angår alder, køn og tidligere behandlinger. Fagudvalget mener, at den relativt høje EDSS-score og de mange tidligere behandlinger betyder, at patientpopulationen afspejler de patienter, man vil se i senere behandlingslinjer i Danmark, og ikke nydiagnosticerede patienter. Fagudvalget gør opmærksom på, at en stor del af patienterne modtager immunsupprimerende behandlinger samtidig med eculizumab i det kliniske studie. I dansk klinisk praksis forventer fagudvalget hovedsageligt at anvende eculizumab som monoterapi. Fagudvalget mener, at man i dansk klinisk praksis vil udvise meget stor



forsigtighed over for kombinationsbehandling og udelukkende kombinere ecilizumab med kortikosteroider i kortere tid. Denne forskel mellem studiet og dansk klinisk praksis medfører betydelig usikkerhed på vurderingen af effekten af ecilizumab. Den kan muligvis overestimere effekten og medføre bivirkninger i begge behandlingsarme. Der er i studiet en præspecificeret subgruppe af patienter, som ikke samtidig modtager anden immunsupprimerende behandling. I denne gruppe var der 21 patienter (ecilizumab) og 13 patienter (placebo).

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for de ønskede effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt et datagrundlag, der i overensstemmelse med Medicinrådets protokol og dataanalyserne er beskrevet tilstrækkeligt og udført hensigtsmæssigt. Der indgår data på alle ønskede effektmål. Imidlertid er der en række forhold, som kan medføre usikkerhed på de estimater, der er angivet i tabel 3.

Datagrundlaget er et randomiseret, kontrolleret studie med 143 patienter randomiseret 2:1 til ecilizumab og placebo. Det kliniske studie er designet som et time-to-event-studie med første attack som primært endepunkt. Ansøgers analyseplan indeholdt en hierarkisk test af et primært endepunkt og seks sekundære endepunkter i en bestemt rækkefølge, deriblandt attackrate og sygdomsprogression.

Studiet blev stoppet efter 23 attacker. Der var en signifikant forskel mellem grupperne på det primære endepunkt og det første sekundære endepunkt, men ikke på det andet sekundære endepunkt (EDSS-score). Der kan ifølge publikationen om det kliniske studie ikke drages konklusioner, efter et endepunkt ikke blev mødt [6]. Designet gør det vanskeligt at vurdere effektmålene EDSS-score, synsskarphed og livskvalitet, da patienterne ikke følges længere efter første attack. Medicinrådet vurderer, at den kvantitative vurdering til brug for kategorisering af merværdi er usikker og forholder sig derfor kvalitativt til resultaterne.

En stor del af patienterne i det kliniske studie blev behandlet med både ecilizumab og andre immunmodulerende lægemidler. Det gør det vanskeligt at vurdere effekten af ecilizumab alene. Gruppen af patienter, som kun blev behandlet med ecilizumab, er en prædefineret subgruppe, men meget lille.

I EMAs EPAR er beskrevet en række protokoldeviationer (138 i 57 patienter). Enkelte af disse kan have betydning for vurderingen af de angivne effektmål (en patient i ecilizumab-armen blev behandlet med rituximab under det kliniske studie, og nogle alvorlige uønskede hændelser blev ikke rapporteret inden for 24 timer), men fagudvalget vurderer ikke, at omfanget og alvorligheden af protokoldeviationer medfører yderligere usikkerhed på vurderingen.

For resultater for enkelte effektmål bemærker Medicinrådet:



På effektmålet årlig attackrate er resultatet udregnet ud fra en Poisson regression-analyse, hvori studiepopulationen og historiske data for attackrate indgår. Dette er beskrevet i det kliniske studie af lægemidlet [6]. Det har ikke været muligt at vurdere attackraten på anden vis, da patienterne er blevet censureret, efter de har haft attack, grundet studiets design. Derfor accepterer Medicinrådet denne tilgang.

For effektmålet EDSS-score bemærker Medicinrådet, at der ikke blev set en signifikant forskel i den hierarkiske analyse i det kliniske studie. Ansøger har indleveret data fra et abstract og data on file. Der er i analysen justeret for bl.a. baseline EDSS. Medicinrådet finder tilgangen acceptabel, men vurderer, at resultaterne skal ses i lyset af den manglende signifikans på effektmålet i det kliniske studie. Medicinrådet bemærker, at der er stor usikkerhed på vurderingen af dette effektmål på grund af studiets design.

For effektmålet synsskarphed er der ikke angivet en relativ forskel. Derfor kan effekten af eculizumab ikke kategoriseres på dette effektmål.

Effektmålet livskvalitet er opgjort anderledes end ønsket i protokollen. Derfor kan effekten af eculizumab ikke kategoriseres på dette effektmål efter Medicinrådets metoder, men fagudvalget har forholdt sig kvalitativt til det indsendte data.

For effektmålet bivirkninger er data fra det kliniske studie sparsomme, og fagudvalget har suppleret med data fra patienter behandlet med eculizumab for andre indikationer end NMOSD. Fagudvalget finder, at dette er rimeligt, da dosering af eculizumab er den samme for alle indikationer (frasat paroxysmal nocturnal hæmoglobinuri), hvor dosis er lavere end for de øvrige indikationer.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Der er nedgraderet for inkonsistens på alle effektmål, da der kun var ét studie. Der er også nedgraderet for indirekthed på alle effektmål, da populationen i studiet adskiller sig fra patienter i dansk klinisk praksis ved bl.a. at blive behandlet med flere lægemidler på én gang. På enkelte effektmål er der nedgraderet for unøjagtighed, da der var brede konfidensintervaller. Den laveste evidenskvalitet for et kritisk effektmål er ”meget lav”, hvilket bliver den samlede konklusion.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre kategoriseringen. Fagudvalget gør opmærksom på, at flere studier nok ville vise effekten af eculizumab med større sikkerhed, men at det er usandsynligt, at flere studier ville ændre vurderingen af, at eculizumab samlet har en bedre effekt på f.eks. attackrate end placebo – ligesom flere studier sandsynligvis ikke vil ændre fagudvalgets vurdering af bivirkninger.



5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Årlig attackrate	Antal attacker pr. patient om året (0,2 attacker)	Kritisk	-0,33 (-0,35;-0,30)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 0,04 (0,01;0,15)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger (5 %-point) Suppleret med kvalitativ beskrivelse af bivirkningsprofil af eculizumab	Kritisk	-9,8 (-22,4;2,9)	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,49 (0,21;1,15)	Kan ikke kategoriseres	Negativ værdi Baseret på den kvalitative gennemgang og risikoen for alvorlige og potentielt dødelige infektioner
Vedvarende sygdomsforværring	Gennemsnitlig ændring på EDSS-score (0,2 point pr. år)	Kritisk	██████████	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,446 (0,182;0,998)	Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke kategoriseres
Synsskarphed	Gennemsnitlig ændring på Snellen-tavle (0,2 point pr. år)	Vigtig	██████████	Kan ikke kategoriseres	NA	NA	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på SF-36 (0,5 SD)	Vigtig	Opgjort anderledes end ønsket i protokollen PCS: -11,9 (-24,97;1,17) MCS: -3,75 (-19,40;12)	Kan ikke kategoriseres	Opgjort anderledes end ønsket i protokollen PCS: RR 0,52 (0,274;0,955) MCS: RR: 0,83 (0,48;1,31)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = Relativ risiko.



Årlig attackrate

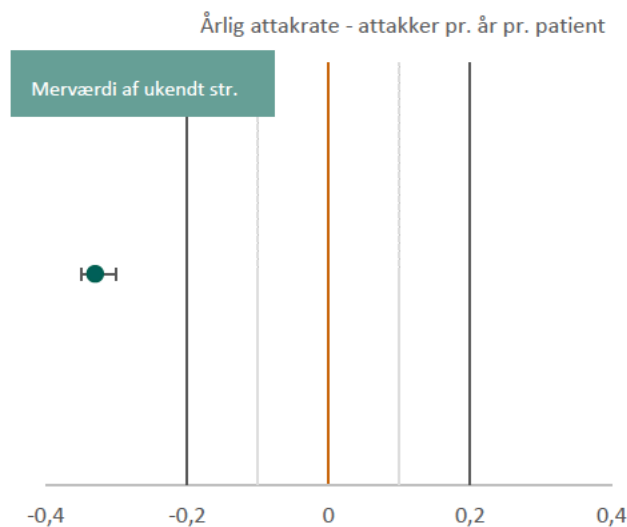
Som beskrevet i protokollen er effektmålet årlig attackrate kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da patienter med NMOSD ofte kan have relativt mange angreb, som kan medføre varig funktionsnedsættelse.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives sygdommen og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [8,9].

Den mindste klinisk relevante forskel er 0,2 angreb pr. patient om året.

Det kliniske studie af eculizumab var designet som et "time-to-event"-studie med første angreb som primært endepunkt. Studiet blev afsluttet efter 23 angreb, heraf 20 hos patienter i placebo-armen (43 % af patienterne) og 3 hos patienter i eculizumab-armen (3 %). Fagudvalget bemærker, at vurderingen af angreb i studiet var omhyggelig, og at en komité vurderede hvert potentielt angreb.

Den beregnede årlige attackrate var 0,02 hos patienter behandlet med eculizumab og 0,35 hos patienter i placebo-armen. Fagudvalget bemærker, at den årlige attackrate var væsentlig lavere i placebo-armen under studiet end den årlige attackrate hos patienterne ved baseline (ca. 2 angreb/år).



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for årlig attackrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figuren ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel er 0,33 (-0,35;-0,30) angreb pr. år og afspejler en klinisk relevant effektforskel. Derfor er den foreløbige værdi af eculizumabs merværdi af ukendt størrelse vedr. årlig attackrate.



Baseret på den relative effektforskel, som er en RR 0,04 (0,01;0,15), har eculizumab foreløbigt en stor merværdi vedrørende årlig attackrate.

Samlet har eculizumab en stor merværdi på effektmålet årlig attackrate.

Perspektivering: Patienter, som ikke modtager behandling med andre immunsupprimerende lægemidler

I studiet indgik en præspecificeret subgruppe af patienter, der ikke samtidig blev behandlet med andre immunsupprimerende behandlinger end eculizumab. Der var 21 patienter i eculizumab-armen og 13 patienter i placebo-armen. Ingen af patienterne behandlet med eculizumab fik attacker, mens det skete for 7 patienter i placebo-armen. Antallet af patienter er meget småt, men fagudvalget finder, at data indikerer, at eculizumab også er virksomt i at forhindre attacker hos patienter, der ikke modtager anden immunsupprimerende behandling samtidig.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer eculizumab sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønskede både en kvantitativ opgørelse opgjort som antal patienter, der oplevede en eller flere alvorlige bivirkninger.

Ansøger har indleveret data for alvorlige uønskede hændelser relateret til behandlingen. Selvom attacker blev udelukket fra analysen, var der 9 patienter i placebo-armen (ud af 47; 19,1 %) og 9 patienter i eculizumab-armen (ud af 96; 9,4 %), som oplevede alvorlige uønskede hændelser, der blev vurderet at være relateret til behandlingen. Fagudvalget har set på en liste over samtlige uønskede hændelser (supplementary appendix til artiklen), som især rummer infektioner. En patient behandlet med eculizumab havde en uønsket hændelse med dødelig udgang (pleural effusion), som blev vurderet at være relateret til behandlingen.

Fagudvalget vurderer, at der i det kliniske studie af eculizumab til NMOSD ikke ses en kvantitativ forskel i bivirkningsprofiler mellem eculizumab og placebo ud fra konfidensintervaller for både den absolutte og relative forskel. Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget fra det kliniske studie af eculizumab til NMOSD er lille, og lægger i stedet vægt på erfaringer med lægemidlet til andre patientgrupper. Derfor har fagudvalget baseret sin kategorisering på information fra produktresumeeet og EPAR [5,7].

I produktresumeeet oplistes en lang række bivirkninger:



Tabel 4. Bivirkninger fra produktresumé

Hypighed	Bivirkning
Meget almindelige (> 10 %)	Hovedpine
Almindelige (1-10 %)	Anæmi, Leukopeni. Abdominalsmerter, Diarré, Kvalme, Opkastning, Smagsforstyrrelser. Svimmelhed, Temperaturstigning, Træthed. Herpes labialis, Infektion i nedre luftveje, Infektion i øvre luftveje, Influenzalignende symptomer. Artralgi, Myalgi. Tremor. Søvnløshed. Urinvejsinfektion. Hoste, Nasopharyngitis, Orofaryngeale smerter, Pneumoni. Alopeci, Hudkløe, Hududslæt.
Ikke almindelige (0,1-1 %)	Lymfopeni, Trombocytopeni. Tinnitus. Sløret syn. Peritonitis. Anafylaktisk reaktion, Hypersensitivitet. Absces, Infektioner, Sepsis, Svampeinfektioner, Virale infektioner. Infusionsrelaterede reaktioner. Nedsat hæmatokritværdi. Knoglesmerter, Muskelkramper, Rygsmerter, Smerter i ekstremiteter. Paræstesier. Angst, Depression, Humørforstyrrelser. Hæmaturi, Nyrefunktionspåvirkning. Dyspnø. Cellulitis, Erytem, Purpura. Hypertension, Hypotension, Septisk shock, Ødemer.
Sjældne (0,01-0,1 %)	Hæmolyse, Koagulationsforstyrrelser, Myelodysplastisk syndrom. Thyroideapåvirkning. Arthritis. Malignt melanom. Trismus. Dermatitis, Impetigo. Hæmatom, Synkope.

EMAs EPAR beskriver, at bivirkningsprofilen for eculizumab ved NMOSD ikke er anderledes end for andre indikationer, men at den underliggende sygdom fører til mange uønskede hændelser.

Fagudvalgets væsentligste bekymring angår sepsis og alvorlige infektioner med meningokokker. Vaccinen vil ikke fuldstændig eliminere risikoen for infektion med meningokokker, da den ikke rammer alle serotyper af bakterien. Desuden kan lægemidlet muligvis også øge risikoen for infektion med andre lignende bakterier.



Selvom det ikke sås i studiet af eculizumab, er det en kendt bivirkning ved lægemidlet og ved andre former for komplementprotein-deficiens, som har medført flere dødsfald. I en publiceret pharmacovigilance-rapport af 10 års brug af eculizumab blev 76 tilfælde af meningokok-infektion beskrevet (0,25 pr. 100 patientår), hvoraf 8 var dødelige [8]. Vaccination mod de hyppigste serotyper af *Neisseria meningitidis* kan reducere risikoen for alvorlig meningokokinfektion, men ikke eliminere risikoen. Således var størsteparten af de patienter, som blev ramt af meningokokinfektion, vaccineret [8]. Udover meningokokker er der en øget risiko for infektion med kapselbærende bakterier og *Aspergillus* ved behandling med eculizumab [5].

Andre bivirkninger identificeret som bivirkninger med særlig interesse i EPAR'en, udover infektioner og sepsis, er: infusionsreaktioner, hjerteforstyrrelser og angioødem. Infusionsreaktioner optrådte i 9 % i eculizumab-armen (Combined Safety Set), hjerteforstyrrelser i 2 % og angioødem i 4 %.

Samlet vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen især medfører bekymringer for alvorlige og muligvis dødelige infektioner. Risikoen er så betydelig, og konsekvenserne kan være så alvorlige, at fagudvalget vurderer, at eculizumab har en negativ værdi sammenlignet med ingen behandling.

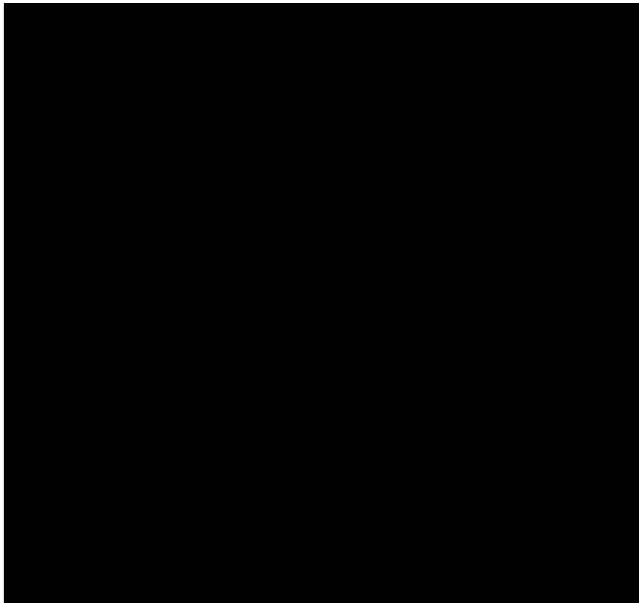
Vedvarende sygdomsforværring

Som beskrevet i protokollen er effektmålet vedvarende sygdomsforværring, defineret som EDSS-score, et kritisk effektmål.

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

Effektmålet ønskes opgjort som gennemsnitændring i EDSS-scoren. Den mindste klinisk relevante forskel mellem eculizumab og placebo vurderes af fagudvalget at være en score på 0,2.

Den gennemsnitlige årlige ændring i EDSS-score var ■■■ EDSS/år (forbedring) hos patienter behandlet med eculizumab og ■■■ (forværring) hos patienter i placebo-armen.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ændring i EDSS-score. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figuren ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel er [redacted]. Da konfidensintervallet overlapper både en negativ og en positiv effekt af eculizumab, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres for den absolutte effektforskel.

Baseret på den relative effektforskel, som er en RR 0,446 (0,182;0,998), har eculizumab foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedrørende sygdomsforværring.

Som beskrevet under databehandling gør Medicinrådet opmærksom på, at effektmålet ikke mødte signifikans i den hierarkiske analyse af effektmål. Grundet studiedesignet er der stor usikkerhed på vurdering af effektmålet.

Samlet vurderer fagudvalget, at det kliniske studies design ikke er hensigtsmæssigt til at vurdere sygdomsprogression, og at effekten af eculizumab ikke kan kategoriseres på effektmålet. Den relative effektforskel er dog i favør af eculizumab, og fagudvalget forventer, at effekten på attacker vil medføre en langsommere forværring af sygdommen. Derfor ville en længere opfølgningstid (og et andet studiedesign) måske medføre en tydeligere effekt af eculizumab på sygdomsprogression, men fagudvalget vælger ikke at kategorisere ud fra spekulationer.

Synsskarphed

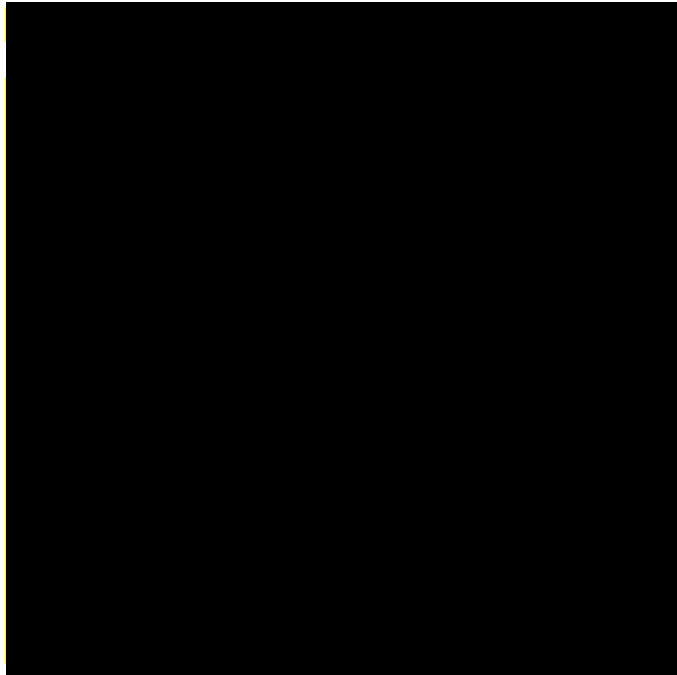
Synsproblemer er et væsentligt symptom ved NMOSD, og derfor har fagudvalget valgt i protokollen, at synsskarphed er et vigtigt effektmål. Synsskarphed måles på en Snellen-tavle, og fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med "neurostatus scoring" af visuel



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

Den mindste klinisk relevante forskel mellem eculizumab og placebo blev af fagudvalget vurderet at være en forskel i den gennemsnitlige ændring på 0,2 point i løbet af et år. Fagudvalget vurderede, 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.

Resultaterne for synsskarphed er ikke publiceret endnu, men ansøger har indsendt data on file fra det kliniske studie. Patienter i eculizumab-armen havde en forbedring [REDACTED]



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ændring i synsskarphed. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel [REDACTED] Da konfidensintervallet overlapper både en negativ og en positiv effekt af eculizumab, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres for den absolutte effektforskel. Data er ikke angivet med flere decimaler, og Medicinrådet antager, at afrunding af tal er årsag til at [REDACTED]

Der er ikke indleveret data for den relative effektforskel.



Samlet kan værdien af eculizumab ikke kategoriseres på effektmålet synsskarphed. Fagudvalget vurderer, ligesom for sygdomsprogression, at studiets design ikke er hensigtsmæssigt til at vurdere dette effektmål.

Livskvalitet

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

Fagudvalget har tidligere benyttet Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) til vurderinger af MS-lægemidler, da det er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [13,14]. MSQOL-54 bygger på SF-36, og da det ikke er valideret i NMOSD, har fagudvalget valgt det generiske instrument. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), og fagudvalget har derfor valgt at anvende en ændring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [16,17].

Ansøger har indleveret data for SF-36 opdelt i "physical component score" og "mental component score" som andel af patienter med "klinisk meningsfyldt forværring". I protokollen bad fagudvalget om at få effektmålet opgjort som gennemsnitlig ændring. Derfor er det ikke meningsfyldt at vurdere resultaterne i forhold til den mindste klinisk relevante forskel og foretage en formel kategorisering af effektmålet. Resultaterne fra den endelige ansøgning er vist i tabel 1. Fagudvalget bemærker, at begge komponenter tyder på en bedre effekt af eculizumab end placebo på effektmålet, især hvad angår den fysiske komponent.

Værdien af eculizumab kan ikke kategoriseres ud fra Medicinrådets metoder på effektmålet livskvalitet, men fagudvalget bemærker, at data tyder på en bedre effekt af eculizumab på effektmålet.

Perspektivering: Effekter af andre lægemidler

Fagudvalget har kendskab til mindre studier, der undersøger effekten af rituximab og azathioprin til patienter med NMOSD. I et iransk studie blev 86 patienter med NMOSD randomiseret til rituximab eller azathioprin [9]. De fleste resultater i artiklen er rapporteret for de 68 patienter, som gennemførte studiet, der varede 1 år. Ud af 33 patienter, som blev behandlet med azathioprin i et år, oplevede 19 patienter ingen attackker. Det samme var tilfældet for 26 patienter ud af de 35, som i 1 år blev behandlet med rituximab. Fagudvalget gør opmærksom på, at der er mange usikkerheder forbundet med studiet, som vanskeliggør en sammenligning med studiet af eculizumab. Blandt andet var de to arme i studiet signifikant forskellige på flere karakteristika, og kun lidt under halvdelen af patienterne var positive for AQP4-antistoffer.

I et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie af rituximab i Japan blev 19 patienter randomiseret til rituximab og 19 til placebo [10]. Alle patienter var positive for AQP4-antistoffer og blev fulgt i 72 uger. Ingen af patienterne behandlet med rituximab oplevede attackker, men 3 forlod studiet (tilbagetrækning af samtykke, uønsket hændelse og en patient, som fik et kontraindiceret lægemiddel). I placebogruppen havde 7 patienter attackker.



I et fransk retrospektivt kohortestudie, hvor patienterne blev behandlet med rituximab, mycophenolate eller azathioprin, havde 86 % af patienterne ingen angreb i det første år, og 72 % havde ingen angreb i 3 år [9].

De kliniske studier er små og forbundet med væsentlige usikkerheder, men fagudvalget vurderer samlet set, at de behandlinger, der anvendes i dansk klinisk praksis, har effekt på at forebygge angreb hos patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer.

Behandlingerne kan også være forbundet med uønskede hændelser – ofte relateret til, at virkningsmekanismen er immunsuppression. Resultaterne af studierne er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring. Der er ikke datagrundlag til at sammenligne effekterne af de andre lægemidler med eculizumab i en kvantitativ analyse.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at værdien af eculizumab sammenlignet med placebo til patienter med NMOSD ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Datagrundlaget er en direkte sammenligning. Det kliniske studie var designet som et time-to-event-studie med første angreb som event, og da patienterne ikke blev fulgt efter første angreb, er vurderingen af flere effektmål forbundet med stor usikkerhed.

Der er en stor merværdi af eculizumab på effektmålet årlig angrebsrate, hvor meget få patienter behandlet med eculizumab oplevede angreb i det kliniske studie. På baggrund af det indsendte datagrundlag og designet af det kliniske studie kan værdien på effektmålene sygdomsprogression og synskarphed ikke kategoriseres, og for livskvalitet er der indleveret data, som er opgjort anderledes end ønsket i protokollen, men som dog tyder på en bedre effekt af eculizumab end placebo.

Hvad angår sikkerhed, vurderer fagudvalget, at der især er risiko for infektion med meningokokker og for andre alvorlige infektioner ved behandling med eculizumab. På grund af denne risiko vurderer fagudvalget, at eculizumab har en negativ værdi på effektmålet bivirkninger grundet risikoen for alvorlige og potentielt dødelige bivirkninger trods vaccination.

Fagudvalget finder det sandsynliggjort, at eculizumab har en effekt, især på angreb, sammenlignet med placebo, men er omvendt bekymret for infektionsrisikoen. Fagudvalget mener samlet set, at eculizumab er et bedre alternativ for patienterne end ingen behandling.

Fagudvalget bemærker, at andre immunsupprimerende lægemidler også formodes at have en effekt på at forhindre eller forsinke angreb hos patienter med NMOSD, og at de også kan medføre bivirkninger. Fagudvalget har erfaring med disse lægemidler og håndtering af bivirkningerne. Det er på baggrund af data ikke muligt at vurdere, om eculizumab er et bedre, ligeværdigt eller dårligere behandlingsalternativ end disse.



6. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker at gøre opmærksom på patientperspektivet i forhold til administration af eculizumab. Ugentlige i.v.-behandlinger i induktionsfasen og senere behandlinger hver anden uge vil være meget indgribende i patienternes dagligdag, men skal naturligvis ses i lyset af sygdommens karakter.

Fagudvalget pointerede i protokollen, at sammenligningen med placebo ikke er retvisende. Derfor har fagudvalget i et perspektiverende afsnit belyst effekten af andre lægemidler, der benyttes til behandling af NMOSD i Danmark. Dette afsnit er indsat ovenfor, da perspektivering indgår i fagudvalgets konklusion.

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

Ansøger beskriver i sin endelige ansøgning vaccinationsprogrammet for patienter, der skal behandles med eculizumab. I det kliniske udviklingsprogram for eculizumab til NMOSD blev der ikke set meningokokinfektioner, men ansøger beskriver også 10 års erfaringer med eculizumab til andre indikationer. Der er rapporteret 76 tilfælde af meningokokinfektion (0,25 pr. 100 patientår), heraf 8 med dødelig udgang. Disse data indgår i fagudvalgets vurdering af effektmålet bivirkninger.

I PREVENT-studiet var det et eksklusionskriterie, hvis en patient var behandlet med rituximab 3 måneder før behandlingen med eculizumab. Ansøger beskriver ikke bridging terapi, men at patienterne, som tidligere var behandlet med rituximab, blev vaccineret tilsvarende andre patienter.

Fagudvalget finder på baggrund af ansøgers indsendte beskrivelser og klinisk erfaring, at meningokokinfektioner er en relevant bekymring ved behandling med eculizumab. Patienterne skal vaccineres inden behandlingen indledes, men det fjerner ikke fagudvalgets bekymring for infektioner.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. 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. European Medicines Agency E. EMA - Assessment report eculizumab. 2019.
6. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614–25.
7. European Medicines Agency E. Produktresumé eculizumab.
8. Socié G, Caby-Tosi M-P, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297–310.
9. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264(9):2003–9.
10. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298–306.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, speciallæge i neurologi	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 Overlæge	Region Syddanmark
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Jeppe Romme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Elisabeth Penninga Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Sclerosebehandlingsregistret
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Malene Krüger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Preben Borring Andersen Overlæge	Inviteret af formanden
Matthias Kant Overlæge	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering computer-genereret af 3. part. Baseline karakteristika balanceret.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til interventionsgruppe dobbelt-blindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Effekten er baseret på <i>intention-to-treat</i> -populationen. 16 (17 %) ECU-arm vs. 3 (6 %) placebo forlod studiet. Analyser udført på ITT-population.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Attakker blev vurderet af uafhængige og blindede assessorer bestående af to neurologer og én neuro-ophthalmologist.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De prædefinerede effektmål passer med de rapporterede effektmål.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – eculizumab sammenlignet med placebo til behandling af NMOSD

Tabel 4. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Eculizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Årlig attackrate													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	Ingen	96	47	RR: 0,04 (0,01;0,15)	-0,33 (-0,35;-0,30)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Bivirkninger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	96	47	RR: 0,49 (0,21;1,15)	-9,8 (-22,4;2,9)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK	
Vedvarende sygdomsforværring													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	96	47	RR: 0,446 (0,182;0,998)		⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK	
Synsskarphe													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Meget alvorlig ^d	Ingen	96	47	NA		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG	



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Eculizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Livskvalitet												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b		Ingen	96	47	PCS: RR 0,52 (0,274;0,955) MCS: RR: 0,83 (0,48;1,31)	PCS: -11,9 (-24,97;1,17) MCS: -3,75 (-19,40;12)		Vigtig
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e									

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der er indirekthed i forhold til en dansk patientpopulation (bl.a. pga. co-medicinering).

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^d Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet indeholder to beslutningsgrænser.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.