

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til atakvise multipel sklerose



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler, Medicinrådet vurderer, 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 *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger 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.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. september 2021
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	122438
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Baggrund	5
3.	Introduktion	5
3.1	Multipel sklerose.....	5
3.2	Nuværende behandlingsparadigme for attackvis multipel sklerose	6
3.3	Fagudvalgets overvejelser vedrørende behandlingsparadigmer	7
3.4	Lægemidlerne	8
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	11
4.1	Kliniske spørgsmål.....	11
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1 – gennemsnitlig sygdomsaktivitet	11
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2 – høj sygdomsaktivitet	12
4.1.3	Klinisk spørgsmål 3 – sygdomsaktivitet under behandling	13
4.2	Valg af effektmål	14
4.2.1	Kritiske effektmål	16
4.2.2	Vigtige effektmål	17
4.3	Kriterier for høj sygdomsaktivitet	18
4.4	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	18
4.4.1	Patientværdier og -præferencer	18
5.	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	19
5.1	Monitorering af effekt	19
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	19
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse.....	19
7.	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	20
7.1	Opdatering af søgning efter randomiserede kliniske studier	20
7.2	Søgning efter registerstudier	20
7.3	Eksplorative søgninger	21
7.4	Bidrag fra virksomheder	21
7.5	Udvælgelse af litteratur til besvarelse af de kliniske spørgsmål	22
8.	Kvalitetsvurdering	22
9.	Databehandling og analyse	23
10.	Referencer.....	24
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	26
12.	Versionslog.....	28



1. Begreber og forkortelser

ARR	<i>Annual relapse rate</i>
CI	Konfidensinterval
CIS	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
ECG	<i>Electrocardiogram</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
	System til at vurdere evidens
GRADE	<i>(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
i.m.	Intramuskulært
i.v.	Intravenøst
IQR	<i>Interquartile range</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JCV	John Cunningham Virus
MD	<i>Mean difference</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MR	Magnetisk resonansskanning
Nab	Neutraliserende antistoffer
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Netværksmetaanalyse
p.o.	Peroralt
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>
PML	Progressiv multifokal leukoencefalopati



PP *Per-protocol*

PPMS Primær progressiv multipel sklerose

RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

RCT Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)

RMS Recidiverende multipel sklerose

RR Relativ risiko

RRMS Recidiverende remitterende multipel sklerose

s.c. Subkutan

SAE Alvorlige uønskede hændelser (*Serious Adverse Events*)

SD Standard deviation

SDMT *Symbol Digit Modality Test*

SPMS Sekundær progressiv multipel sklerose



2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose, fordi Medicinrådet den 18. november 2020 besluttede at udarbejde en opdateret behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. Medicinrådet besluttede dette, fordi der er flere nye lægemidler, som skal indplaceres, og et ønske om at inddrage opdaterede data fra flere lægemidler, der blev indplaceret ifm udarbejdelse af seneste behandlingsvejledning til attackvis multipel sklerose.

Medicinrådet beder fagudvalget for multipel sklerose adessere følgende problemstillinger:

- justere tidshorizonten for vurdering og omkostningsanalyser for lægemidler til attackvis multipel sklerose, så den bliver så lang som muligt og dermed afspejler sygdoms- og behandlingsforløb
- indplacere fire nye lægemidler: diroximel fumarate, ozanimod og ofatumumab samt en subkutan formulering af natalizumab
- tage stilling til nye data på effekt og sikkerhed for de lægemidler, der allerede indgår i behandlingsvejledningen. Herunder cladribin og ocrelizumab
- gøre behandlingsvejledningen mere overskuelig ved primært at fokusere på lægemidler, der anvendes i dansk klinisk praksis, og forsimpler opdelingen i patientpopulationer
- undersøge den tilgængelige evidens for kriterier, som skelner mellem patienter med gennemsnitlig og høj sygdomsaktivitet
- diskutere forholdet mellem bivirkningsrisici og effekt i klinisk praksis
- undersøge, om der er evidens for seponering af sygdomsmodificerende behandling.

3. Introduktion

3.1 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, som resulterer 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 inaktiv [5]. Med aktivitet menes der attacker eller forværring, som identificeres klinisk eller radiologisk .

3.2 Nuværende behandlingsparadigme for attackvis multipel sklerose

MS er en uhelbredelig sygdom, og i attackvis MS er det overordnede behandlingsformål at begrænse varighed og intensitet af det akutte attack, at symptomlindre samt at reducere frekvens og intensitet af fremtidige attacker. Målet er at 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).

I Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation fra 13. marts 2019 [6,7] er lægemidlerne opdelt i hhv. første og anden linje ud fra deres bivirkningsprofil. Det betyder, at man som førstelinjebehandling vælger et præparat med færrest mulige bivirkninger og reserverer de mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler, som er anbefalet som andenlinjepreparater, til patienter med størst sygdomsaktivitet eller patienter, hvor førstelinjebehandling viser sig ikke at være effektiv nok.

Førstelinjepreparater

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af førstelinjepreparater, omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret klinisk og radiologisk). Skift mellem lægemidler inden for gruppen af førstelinjepreparater kan ske på grund af eksempelvis betydelige bivirkninger eller ønske om graviditet.

Patienter, som behandles med førstelinjepreparater, 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[7].



Andelinjepræparater

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 andenlinjepræparater, 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 [2].

Udover kliniske undersøgelser bliver patienter med MS fulgt ved radiologiske undersøgelser. Fagudvalget har i Medicinrådets behandlingsvejledning for attakvis MS anbefalet magnetisk resonansscanning én gang om året [7]. På scanningen kan klinikerne se tegn på aktiv inflammatorisk aktivitet, nye og gamle læsioner samt atrofi (tab af hjernevolumen).

3.3 Fagudvalgets overvejelser vedrørende behandlingsparadigmer

Det nuværende behandlingsparadigme i Danmark bygger på princippet om eskalation: Patienter behandles først med et lægemiddel fra gruppen af førstelinjelægemidler. Hvis patienten har sygdomsaktivitet på denne behandling, kan patienten behandles med et andenlinjelægemiddel.

Et tilbagevendende diskussionsemne inden for behandlingen af attakvis MS er eksistensen af et muligt terapeutisk vindue. Dette er et tidspunkt tidligt i sygdomsforløbet, hvor behandlingen forventes at have større effekt, end hvis den gives senere. Denne hypotese bygger på viden om de implicerede patofysiologiske mekanismer, specielt balancen mellem neurodegenerative og inflammatoriske processer [8]. Teorien er, at hvis patienterne får højeffektiv behandling tidligt i sygdomsforløbet, er det muligt at hæmme sygdomsprogression over lang tid. Der er væsentlige forskelle på kriterierne for behandlingseskalation i de europæiske lande [9].

Fagudvalget ønsker at revidere den nuværende opdeling i patientpopulationer. Fagudvalget ønsker at opdele patienterne i hhv. behandlingsnaive patienter og patienter med sygdomsaktivitet under behandling. Den første gruppe af patienter indeles yderligere i patienter med gennemsnitlig og høj sygdomsaktivitet. Fagudvalget vurderer, at patienter med sygdomsaktivitet under behandling pr. definition har høj sygdomsaktivitet.

Fagudvalget ønsker yderligere at diskutere kriterierne for høj sygdomsaktivitet for at tilstræbe konsensus nationalt om, hvilke patienter der bør opstartes med højeffektiv behandling.



3.4 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1

Tabel 3.1 Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA40	Cladribin (Mavenclad)	MAVENCLAD is indicated for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features. Tilbagevende høj sygdomsaktivitet.	Date of first authorisation: 22 August 2017	1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4.	Purinanalog, immunmodulerende middel. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA-syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i T- og B-lymfocytter.
L04AX07	Dimethylfumarat (Tecfidera)	Tecfidera is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis.	Date of first authorisation: 30 January 2014 Date of latest renewal: 20 September 2018	240 mg p.o. to gange dagligt.	Immunmodulerende.
L04AX09	Nyt lægemiddel Diroximel fumarate (US: Vumerity)	Vumerty is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.	Not approved in EU. Initial U.S. Approval: 2013		Immunmodulerende.



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA27	Fingolimod (Gilenya)	<p>Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1). <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI. 	<p>Date of first authorisation: 17 March 2011</p> <p>Date of latest renewal: 16 November 2020</p>	0,5 mg p.o. én gang dagligt	Sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator
L04AA23	Natalizumab (Tysabri)	<p>Tysabri is indicated as single disease modifying therapy in adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) for the following patient groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (DMT) (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1). <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with rapidly evolving severe RRMS defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI. 	<p>Date of first authorisation: 27th June 2006</p> <p>Date of latest renewal: 18th April 2016</p>	300 mg i.v. hver fjerde uge	Monoklonalt antistof, med blokerende virkning, der binder sig til integrin α 4-subuniten og blokerer migration over blod-hjerne- barrieren.



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA23	Ny formulering Natalizumab (Tysabri)	Tysabri is indicated as single disease modifying therapy in adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) for the following patient groups: <ul style="list-style-type: none"> Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (DMT) (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1). or <ul style="list-style-type: none"> Patients with rapidly evolving severe RRMS defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI. 	Date of first authorisation: 27th June 2006 Date of latest renewal: 18th April 2016	Subkutan.	Monoklonalt antistof med blokerende virkning, der binder sig til integrin α 4-subuniten.
L04AA36	Ocrelizumab (Ocrevus)	Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features (see section 5.1).	Date of first authorisation: 8 January 2018	600 mg i.v. hver sjette måned.	Monoklonalt antistof med cytolytisk virkning rettet mod CD20, der overvejende er udtrykt på B-lymfocytter.
L04AA52	Nyt lægemiddel Ofatumumab (Kesimpta)	Kesimpta is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis. (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.	Date of first authorisation: 26 March 2021	20 mg s.c. hver fjerde uge.	Monoklonalt antistof med cytolytisk virkning rettet mod CD20, der overvejende er udtrykt på B-lymfocytter.
L04AA38	Nyt lægemiddel Ozanimod (Zeposia)	Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis. (RRMS) with active disease as defined by clinical or imaging features.	Date of first authorisation: 20 May 2020	0,92 mg p.o. én gang dagligt.	Sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator, der blokerer lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne.
L04AA31	Teriflunomid (Aubagio)	AUBAGIO is indicated for the treatment of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older with relapsing remitting multiple sclerosis (MS) (please refer to section 5.1 for important information on the population for which efficacy has been established).	Date of first authorisation: 26 August 2013 Date of latest renewal: 28 May 2018	14 mg p.o. én gang dagligt.	Immunmodulerende.



Lægemidler, som ikke indgår i behandlingsvejledningen:

Medicinrådet har besluttet, at alemtuzumab ikke indgår i den nye behandlingsvejledning, da lægemidlet i en opdatering af den foregående vejledning endte i kategorien ”anbefales ikke”. Medicinrådet finder ikke, alemtuzumab bør tilbydes danske patienter som standardbehandling.

Medicinrådet har desuden besluttet, at evidensen for effekt og sikkerhed af injektionspræparater til førstelinjebehandling (glatirameracetat og interferoner) ikke vil blive gennemgået i behandlingsvejledningen. Disse lægemidler har deres plads i dansk klinisk praksis til behandling af patienter, som har graviditetsønske, og overvejelser om lægemidlerne vil indgå i fagudvalgets andre overvejelser. Som grundlag for lægemiddelrekommandationen vil ligestillinger mellem disse lægemidler fra den nuværende behandlingsvejledning blive overført.

4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger, og af effektmålene.

4.1 Kliniske spørgsmål

Rationalet for opdelingen af patienter i de kliniske spørgsmål er beskrevet i afsnit 3.3. Det vil være nødvendigt at opdele nogle af eller alle populationerne i patienter, som er JCV-negative, og patienter, som er JCV-positive. De fleste kliniske studier indeholder ikke information om JCV-positive og JCV-negative patienter. Medicinrådet vil derfor først i sine anbefalinger tage stilling til dette og for relevante populationer opdele i JCV-positive og JCV-negative. Det betyder, at der for de tre kliniske spørgsmål vil komme mellem 3 og 6 anbefalingstabeller.

Hvad angår patienter, som har betydende bivirkninger, men ikke sygdomsaktivitet på en behandling, vil det være en klinisk vurdering, hvorvidt patienten stadig betragtes som en behandlingsnaiv patient. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at ca. 20 % af patienterne på de orale førstelinjebehandlinger bliver nødt til at skifte fra førstevalg af behandling pga. bivirkninger.

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1 – gennemsnitlig sygdomsaktivitet

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som ikke tidligere har fået sygdomsmodificerende behandling, og som har gennemsnitlig sygdomsaktivitet?



Population

Behandlingsnaive patienter med **gennemsnitlig** sygdomsaktivitet. Se overvejelser om høj og gennemsnitlig sygdomsaktivitet og overvejelser om patienter med graviditetsønske.

Interventioner

De valgte interventioner er alle lægemidler, som har en indikation, der ikke er begrænset til atakvis MS med høj sygdomsaktivitet:

- Teriflunomid
- Dimethyl fumarate
- Diroximel fumarate
- Ocrelizumab
- Ozanimod
- Ofatumumab.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2 – høj sygdomsaktivitet

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med atakvis multipel sklerose, som ikke tidligere har fået sygdomsmodificerende behandling, og som har høj sygdomsaktivitet?

Population

Behandlingsnaive patienter med **høj** sygdomsaktivitet. Se overvejelser om høj og gennemsnitlig sygdomsaktivitet og overvejelser om patienter med graviditetsønske.

Interventioner

Alle lægemidlerne er her inkluderet, undtaget teriflunomid og dimethyl fumarate (og diroximel fumarate), som i dansk klinisk praksis benyttes eller forventes benyttet til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet:

- Natalizumab sc
- Natalizumab iv
- Ocrelizumab
- Ozanimod
- Ofatumumab
- Fingolimod
- Cladribin



- Rituximab (dette lægemiddel er inkluderet, da Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for brug af rituximab til attackvis multipel sklerose. Rituximab vil ikke indgå i lægemiddelrekommandationen, da det ikke har EMA-indikationen attackvis multipel sklerose).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effekt mål

Se afsnit 4.2

4.1.3 Klinisk spørgsmål 3 – sygdomsaktivitet under behandling

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på behandling?

Population

Patienter, som har modtaget sygdomsmodificerende behandling og har sygdomsaktivitet på denne.

Interventioner

Alle lægemidlerne er her inkluderet, undtaget teriflunomid og dimethyl fumarate (og diroximel fumarate), som i dansk klinisk praksis benyttes eller forventes benyttet til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet:

- Natalizumab sc
- Natalizumab iv
- Ocrelizumab
- Ozanimod
- Ofatumumab
- Fingolimod
- Cladribin
- Rituximab (dette lægemiddel er inkluderet, da Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for brug af rituximab til attackvis multipel sklerose. Rituximab vil ikke indgå i lægemiddelrekommandationen, da det ikke har EMA-indikationen attackvis multipel sklerose).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.



Effektmål

Se afsnit 4.2

4.2 Valg af effektmål

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter med en ændring i CDP bekræftet efter 3 mdr.	10 %-point
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige bivirkninger	3 %-point
		Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Årlig attackrate	<i>Vigtig</i>	Antal attacker pr. patient om året	0,1 attacker pr. patient pr. år
Kognitiv funktion	<i>Vigtig</i>	Andel patienter, som undgår en 10 %-points forværring på SDMT	10 %-point
MR	<i>Vigtig</i>	Andel patienter, som ikke har nye eller forstørrede (<i>enlarging</i>) T2-læsioner	10 %-point
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Gennemsnitlig ændring i MSQOL54	0,5 SD

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



Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, for at belyse størrelsesordenen af effekten, og om denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Helhedsvurdering

I Medicinrådets nuværende behandlingsvejledning blev rækkefølgen af lægemidler på de kliniske spørgsmål afgjort ved at afveje/sammenholde evidens for effekt, sikkerhed af lægemidlet og usikkerheder om datagrundlag.

Medicinrådet gør opmærksom på, at en lignende helhedsvurdering vil være aktuel i den nye behandlingsvejledning. Det er muligt, at overvejelser om balancen mellem effekt og sikkerhed vil være forskellige for patientpopulationer med gennemsnitlig og høj sygdomsaktivitet.

Medicinrådet lægger stor vægt på tilgængelig evidens med lang opfølgningstid, da patienter med attakvis MS kan forventes at leve i mange år efter diagnosen. Derfor vejer risiko for sjældne, men alvorlige bivirkninger også meget tungt i helhedsvurderingen.

Fagudvalget har en række overvejelser om vægtning af effektmål i en helhedsvurdering.

De vigtige parametre for patienten er:

- at behandlingen virker og bedst muligt reducerer angreb og måske især progression
- at bivirkningerne er så få og små som muligt
- eventuelt også det psykologiske aspekt om at tage medicin.
- Påvirkning af livskvalitet



4.2.1 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 og 4,5 defineres ved patienter, der stadig er i stand til at gå uden nogen hjælp, hvorimod scorer mellem 5,0 og 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 [10].

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 ca. 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 det pågældende lægemiddel.

Medicinerådet vil vurdere bivirkninger 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 sammenligningen. .

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 at foretage en gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler for at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed, reversibilitet og betydning for patienterne. Medicinerådet vil gennemgå bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så forskelle mellem lægemidler kan vurderes.

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

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



4.2.2 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 [11,12]. 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 [2]. 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 lægemidler. 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, at 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 [13]. En ændring i testscore på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld, og fagudvalget vurderer, at få patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet oplever en sådan ændring på dansk standardbehandling [14]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen, der ikke oplever en 10 %'s reduktion i SDMT, er klinisk relevant.

MR

Radiologiske undersøgelser med MR anvendes diagnostisk og som surrogatmål for sygdomsprogression i mange kliniske studier. Fagudvalget ønsker i nuværende sammenligning af lægemidler at inkludere et effektmål, som afspejler radiologiske effekter. Fagudvalget har valgt at medtage MR-parametre som et vigtigt effektmål, defineret som nye og progredierende T2-læsioner, da fagudvalget mener, at dette er mest relevant i forhold til behandlingseffekt. Fagudvalget vurderer, at man i klinisk praksis vil overveje behandlingsskift, hvis der er opstået to nye læsioner. Derfor sættes den mindste klinisk relevante forskel som en andel af patienter på 10 %-point med to eller flere nye læsioner.



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 [15,16]. 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 til 100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [17]. 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 [18,19].

Hvis 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.

4.3 Kriterier for høj sygdomsaktivitet

I den nuværende behandlingsvejledning er høj sygdomsaktivitet defineret som "ud fra kliniske og radiologiske kriterier". Medicinrådet ønsker, at disse kriterier bliver defineret tydeligere ud fra en eksplorativ litteratursøgning og fagudvalgets kliniske ekspertise.

4.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering:

- Tidshorisont for behandling
- Langtidsbivirkninger
- Forhold vedr. graviditet og amning

Medicinrådet vil tage stilling til, i hvilke tilfælde skift mellem lægemidler med tilsvarende virkningsmekanisme kan være en mulighed, hvis der sker ændringer i priser

4.4.1 Patientværdier og -præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering,. Der vil ikke blive udført en systematisk litteratursøgning, men fagudvalget vil bidrage med kendskab til litteratur på området.

Se også afsnittet om effektmål (helhedsvurdering) for overvejelser om værdi for patienterne i vurderingen.



5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

5.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet ønsker at opdatere de nuværende kriterier, der er beskrevet i den aktuelle behandlingsvejledning.

Medicinrådet ønsker særligt at belyse seponering af behandling nærmere, og der vil blive foretaget en eksplorativ litteratursøgning.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for samtlige lægemidler i behandlingsvejledningen. I behandlingsvejledningen vil der indgå både lægemidler, som har været i brug i dansk klinisk praksis, før Medicinrådet blev oprettet, lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet, og lægemidler, som vurderes direkte i behandlingsvejledningen. Derfor vil Medicinrådet tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for det enkelte lægemiddel, når der udarbejdes en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i rekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Medicinrådet ønsker at vurdere samtlige lægemidler på en tidshorisont på fire år.



7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som kan findes på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

7.1 Opdatering af søgning efter randomiserede kliniske studier

Medicinerådet vil opdatere litteratursøgningen på randomiserede kliniske studier fra nuværende behandlingsvejledning fra december 2019. I søgningen vil lægemidlet alemtuzumab og et antal injektionspræparater (se tabel 3.2) ekskluderes, da fagudvalget vurderer, at disse lægemidler har lille relevans i en ny behandlingsvejledning.

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinerådets metodehåndbog.

Medicinerådet vil søge efter primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærartikler		X	X	X

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

I Medicinerådets nuværende behandlingsvejledning for MS indgik også data med længere tidshorisont såsom forlængelser af randomiserede kliniske studier. Medicinerådet vil ligeledes kunne inkludere den type evidens i den nye behandlingsvejledning.

7.2 Søgning efter registerstudier

Medicinerådet vil supplere søgningen med en søgning efter registerstudier i følgende databaser. Årsagen er, at det i den tidligere behandlingsvejledning var meget vanskeligt at differentiere lægemidler på baggrund af effekt og sikkerhedsdata fra de identificerede randomiserede studier. Medicinerådet vurderer, at data med længere opfølgningstid fra skandinaviske registre (af høj kvalitet med patientpopulationer og behandlingsregimer, som ligner dansk klinisk praksis) vil give væsentlig information, som kan bidrage til at skelne mellem lægemidlerne. Medicinerådet vil derfor vægte evidens fra registerstudier højt, især hvis tidshorizonten er længere end for de randomiserede studier.



	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Registerstudier		X	X	X

Medicinerådet vil primært søge efter skandinaviske registerstudier, idet det forventes, at disse patientpopulationer i højere grad ligner den danske patientpopulation, og at behandlingsparadigmet inden for multipel sklerose er mere ensartet i de skandinaviske lande. De skandinaviske registerstudier kan eventuelt blive suppleret med registerstudier af høj kvalitet fra andre lande.

Til sidst er det fagudvalgets erfaring, at forekomsten af ukomplet data og misklassifikation er mindre i skandinaviske registre, og at kvaliteten derfor bør være tilstrækkelig høj til at kunne give et væsentligt bidrag til det samlede datagrundlag.

Medicinerådet supplerer litteraturen med viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

7.3 Eksplorative søgninger

Medicinerådet forventer, at den tilgængelige evidens til definition af høj og gennemsnitlig sygdomskativitet er substantiel og relevant i forhold til klinisk spørgsmål 1 og 2.

Medicinerådet søger derfor efter litteratur, der skal belyse spørgsmålet. Medicinerådet supplerer litteraturen med viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

Medicinerådet finder det også relevant at undersøge den tilgængelige evidens angående seponering af behandling af attackvis multipel sklerose. Medicinerådet søger derfor efter litteratur, der skal belyse spørgsmålet. Medicinerådet supplerer litteraturen med viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

For den litteratur, der skal belyse disse overvejelser, gælder de kriterier for udvælgelse af litteratur, som er defineret i afsnit 7.5, ikke. Her vil Medicinerådet bruge et bredt udsnit af litteratur.

7.4 Bidrag fra virksomheder

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinerådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Virksomheder er også velkomne til at bidrage med artikler, der kunne være relevante for de eksplorative søgninger om definition af høj sygdomsaktivitet og seponering af behandling.

7.5 Udvalgelse af litteratur til besvarelse af de kliniske spørgsmål

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Randomiserede kontrollerede studier
- Forlængelser af randomiserede kliniske studier (også studier, hvor randomiseringen er brudt)
- Registerstudier, primært skandinaviske.

Medicinerådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Systematiske oversigtsartikler
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm-studier.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, om de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

8. Kvalitetsvurdering

Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CIneMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.



Hvis Medicinrådet anvender effektestimater fra eksisterende metaanalyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinrådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside under [Metoder](#).

Medicinrådet lægger stor vægt på tilgængelig evidens fra randomiserede kliniske studier med lang opfølgningstid, supplereret med registerstudier, da patienter med attackvis MS kan forventes at leve i mange år efter diagnosen. Derfor vejer risiko for sjældne, men alvorlige bivirkninger også meget tungt i helhedsvurderingen.



10. Referencer

1. Magyari M, Joensen H, Laursen B. Scleroseregisteret 2021. København; 2021.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel skelrose. København; 2016.
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. 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.
6. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipl sklerose. 2019.
7. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose v.1.2. 2019.
8. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–58.
9. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pflieger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8(2016):35–44.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
11. 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.
12. 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.
13. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
14. 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.
15. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
16. 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.



17. 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.
18. 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.
19. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2017;



11. 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 <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Matthias Kant <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

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



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	1. september 2021	Godkendt af Medicinrådet.