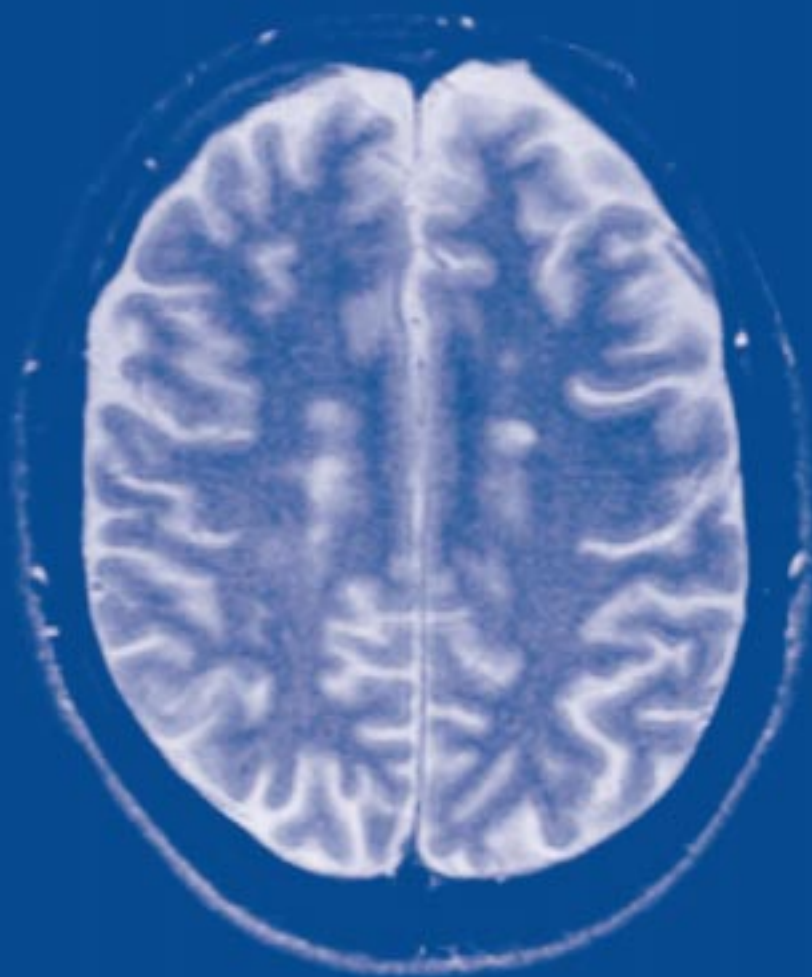


BETA-INTERFERON-BEHANDLING VED DISSEMINERET SKLEROSE

Beta-interferon-behandling ved atakvis og
sekundær progressiv dissemineret sklerose



Beta-interferon-behandling ved dissemineret sklerose

Beta-interferon-behandling ved attackvis og
sekundær progressiv dissemineret sklerose

BETA-INTERFERON-BEHANDLING VED DISSEMINERET SKLEROSE

Beta-interferon-behandling ved attackvis og
sekundær progressiv dissemineret sklerose

Udarbejdet af et udvalg for Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Udgivet af Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering

©Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Amaliegade 13
Postbox 2020
1012 København K
E-mail: mtv@sst.dk
Hjemmeside: www.mtv-instituttet.dk

ISBN: 87-90765-08-7

ISSN: 1399-0330

Denne rapport citeres således:

Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering:

Beta-interferon-behandling ved attackvis og
sekundær progressiv dissemineret sklerose.

Medicinsk Teknologivurdering 1999;1(2)

Layout & sats: *Peter Dyrvig Grafisk Design*

Tryk: *P.J. Schmidt A/S, Vojens*

Tilrettelæggelse: *Komiteen for Sundhedsoplysning*

Serietitel:

Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion:

Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørdér, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær:

Peter Bo Poulsen

Serieredaktionskomité:

Det Videnskabelige Råd, Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering:

*Mogens Hørdér (formand), Finn Børum, Thomas Gjørup, Torben Jørgensen,
Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen, Frede Olesen, Jes Søgaard, Helle Timm*



Trykt med vegetabiliske farver uden opløsningsmidler
på miljøgodkendt papir.

Forord

Dissemineret sklerose (DS) er en alvorlig, fremadskridende sygdom, der hos de fleste patienter med tiden fører til permanente neurologiske symptomer og varigt funktionstab. Der findes ingen helbredende behandling. Med markedsføringen af lægemidlet beta-interferon i 1996 kunne man dog for første gang tilbyde en behandling, der i det mindste kunne mildne sygdomsforløbet for en vis gruppe af patienter med DS.

Anvendelsen af beta-interferon-behandlingen har indtil videre været begrænset til DS-patienter i den attakvise fase. Beslutningen om, at amterne ville tilbyde behandlingen, blev i sin tid baseret på en medicinsk teknologivurdering (MTV), udført i 1995/96. På grundlag af de seneste års klinisk kontrollerede forsøg har der nu også kunnet påvises dokumenteret effekt af beta-interferon-behandling for patientgruppen med sekundær progressiv DS, som er en mere fremskreden sygdomsfase. En udvidelse af lægemidlets anvendelsesområde er dermed en realitet.

I lyset af den forestående EU-godkendelse af beta-interferon til behandling af patienter med sekundær progressiv DS, tog MTV-instituttet i efteråret 1998 initiativ til en MTV af denne indikationsudvidelse. Den foreliggende rapport formidler resultaterne. Det er MTV-instituttets håb, at rapporten kan danne grundlag for amternes beslutning om, hvorvidt der skal ske en udvidelse af behandlingstilbuddet. I givet fald foreligger der med rapporten et referenceprogram, som kan bidrage til, at den nye patientgruppe sikres fælles retningslinier for en eventuel behandling.

Rapporten er udarbejdet af "Udvalget vedrørende MTV på baggrund af udvidet behandlingsindikation for beta-interferon", nedsat af MTV-instituttet. Institutchef Finn Børlum Kristensen har fungeret som udvalgsformand. Udvalgsarbejdet er gennemført inden for en meget snæver tidsramme, og instituttet vil i den forbindelse gerne takke udvalgsmedlemmerne for deres store arbejdsindsats.

Rapporten henvender sig primært til beslutningstagere i relation til anvendelsen af beta-interferon ved DS, dvs. amtsrådene, deres forvaltninger samt disses rådgivere i det amtskommunale sundhedsvæsen. Herudover henvender rapporten sig også til behandlergrupper, der tager sig af sklerosepatienter samt patientforeninger og andre med interesse i området.

*Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Februar 1999*

Finn Børlum Kristensen

MTV-instituttets resumé og anbefalinger

Sygdommen dissemineret sklerose (DS) har et kronisk fremadskridende forløb, om end der er store individuelle variationer i sygdommens udvikling og sværhedsgrad. Der findes i dag ingen helbredende behandling af DS. Også ved lægemidlet beta-interferon er der kun tale om en behandling, som kan mildne og forsinke sygdomsforløbet.

Beta-interferon har allerede siden 1996 været anvendt i patientbehandlingen i Danmark, men har hidtil været begrænset til behandling af sklerosepatienter med attakvis DS. Denne form for DS optræder typisk som indledende fase af sklerosepatienters sygdomsforløb. Den 26. Januar 1999 blev beta-interferon registreret i EU's Lægemiddelagentur til behandling af sekundær progressiv DS, som er en mere fremskreden fase i sklerosesygdommens forløb.

EU-godkendelsen indebærer, at der nu i Danmark – såvel som i alle øvrige EU-lande – foreligger en formel markedsføringstilladelse for beta-interferon til anvendelse ved indikationen sekundær progressiv DS. Dette er en forudsætning for, at den pågældende patientgruppe i det hele taget vil kunne behandles med lægemidlet beta-interferon, men er ikke automatisk ensbetydende med, at man i det danske sundhedsvæsen også vil *tilbyde* beta-interferon-behandlingen af den nye patientgruppe. *At tage den endelige beslutning herom, er amternes opgave.*

I lyset af den forestående EU-registrering af beta-interferon til behandling af sekundær progressiv DS nedsatte Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering (MTV-instituttet) i Sundhedsstyrelsen i efteråret 1998 et udvalg, som skulle gennemføre en medicinsk teknologivurdering (MTV) ved at 1) analysere de hidtidige erfaringer med beta-interferon-behandlingen af attakvis DS, samt 2) belyse konsekvenser af en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet til patienter med sekundær progressiv DS.

Det primære formål var at give en bredt, veldokumenteret grundlag for en amtspolitisk beslutning om, *hvorvidt EU-registreringen af lægemidlet til et bredere anvendelsesområde skal resul-*

tere i en udvidelse af behandlingstilbuddet for sklerosepatienter i Danmark. Et afgørende mål for MTV-instituttets initiativ har således været at tilvejebringe et optimalt beslutningsgrundlag på rette tidspunkt, nemlig samtidig med EU-registreringen. Rapporten videregives hermed til beslutningstagerne.

Det skal understreges, at MTV-instituttet har søgt at give en bred belysning af problemstillingen som grundlag for de relevante beslutningstagers stillingtagen, men derimod ikke har set det som sin opgave at komme med en enkel, *éntydig* anbefaling.

Udvalget har sammenfattet sine konklusioner og anbefalinger i rapportens indledende kapitel, og det bør nævnes, at der har været fuld enighed mellem udvalgets eksperter og MTV-instituttet.

I det følgende opsummeres en række aspekter, man ud fra MTV-instituttets perspektiv bør tillægge særlig betydning:

Den kliniske effekt af beta-interferon-behandling ved dissemineret sklerose i *den attakvise fase* er nu bedre dokumenteret end ved behandlingens introduktion i klinisk praksis i 1996. Der er tale om en behandlingseffekt, der betegnes som moderat. På baggrund af kliniske forsøg vides det nu, at antallet af angreb reduceres med en tredjedel, og at også sværhedsgraden af angreb reduceres ved beta-interferon-behandling af angrekvis DS. Det vides dog endnu ikke, hvor mange af de enkelte patienter der vil opleve forbedringen. Bivirkningerne er hos de fleste patienter tolerable.

Beta-interferon hæmmer eller forsinker sygdommens udvikling over et udsnit af sværhedsgrader i *den sekundær progressive fase*. Den derigennem forbedrede livskvalitet kan netop hos denne patientgruppe udgøre en væsentlig gevinst, idet disse patienter på grund af et langt sygdomsforløb ikke kun helbredsmæssigt, men ofte også socialt er dårligere stillet end patienter med angrekvis DS.

Også i den sekundær progressive fase kan patienterne have angreb, hvis antal reduceres ved beta-interferon-behandling. Klinisk gennemprøvning af beta-interferon viser en tidsmæssig forsinkelse af sygdomsprogressionen på 6-12 måneder og en forsinkelse på ca. 9 måneder med hensyn til at blive kørestolsbunden. Behandlingens effekt ses hos patienter med såvel moderat som meget nedsat funktionsevne. Bivirkningerne anses for tolerable, mens varigheden af behandlingseffekten i den sekundær progressive fase udover en 3-års periode ikke kendes.

Tilvæksten i patientgruppen ved en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet til den sekundære progressive fase, er af afgørende betydning for såvel de kapacitetsmæssige som de økonomiske konsekvenser. Ifølge eksperternes vurdering vil ca. 1.500-2.000 af landets i alt ca. 6.000 sklerosepatienter kunne have gavn af beta-interferon i tilfælde af, at behandlingstilbuddet udvides. I forvejen er ca. 700-800 patienter nu i behandling, alle igangsat i de seneste 3 år på indikationen attackvis DS.

Da DS – til trods for behandlingen – med store individuelle forskelle har en fremadskridende karakter, er sygdommen hos en mindre del af disse patienter siden behandlingsstart gledet over i den sekundære progressive fase. Dette skift i fase og sværhedsgrad til den sekundære progressive fase har ikke medført ophør af beta-interferon-behandlingen af de berørte patienter. Dels foreligger der ikke eksplicitte ophørskriterier for behandlingen ved attackvis DS, dels tillader etiske hensyn ikke ophør af en patientbehandling, der viser en vis effekt. Med tiden vil flertallet af DS-patienter i den attackvise fase ligeledes glide over i den sekundære fase. Samtidig vil patienter med nyopdaget DS i den attackvise fase komme til. Andre vil afslutte behandlingen, fx på grund af bivirkninger eller manglende effekt.

Udvides behandlingstilbuddet, vil tyngden af patienter i en årrække udgøres af en potentiel gruppe med sekundær progressiv DS på ca. 1.500-2.000, mens den fremtidige tilgang af DS-patienter i den sekundær progressive fase skønnes at være beskeden, da det store flertal allerede vil være startet i behandling i den attackvise fase. På langt sigt (efter ca. 12-14 år) anslås det, at antallet af patienter, som behandles ud over den gruppe, der i dag er omfattet af behandlingstilbuddet, vil ligge stabilt omkring 260.

Med det nuværende prisniveau for beta-interferon, er der tale om en særdeles kostbar behandling, hvor alene medicinudgiften udgør ca. 91.000 kr. pr. år pr. patient. Hertil kommer bl.a. udgifter til kontrolbesøg. Det skønnes, at de årlige netto-omkostninger ved det nuværende behandlingstilbud i år 1, 5 og 10 vil udgøre hhv. 58 mio. kr., 96 mio. kr. og 124 mio. kr. Tilsvarende skønnes, at netto-*mer*-omkostningerne ved beslutning om udvidelse af behandlingstilbuddet vil komme til at ligge på omkring 26 mio. kr., ca. 106 mio. kr. og 61 mio. kr. i hhv. år 1, 5 og 10. Mulige besparelser er fratrullet beløbene.

Et tilbud om behandling af patientgruppen med sekundær progressiv DS vil uden tvivl medføre et pres på de neurologiske afdelinger, især i den først tid. Da der allerede på nuværende tidspunkt er mangel på neurologiske speciallæger, og da også andre af de neurologiske lidelser anses for særlige indsatsområder, kan det blive vanskeligt for de neurologiske afdelinger at imødekomme den samlede efterspørgsel, samtidig med at den nødvendige kvalitet i behandlingen opretholdes. Omorganiseringer og opnormeringer vil være påkrævet. Også hjemmeplejen og/eller pårørende må indstille sig på at skulle yde hjælp til patienten i forbindelse med injektionsgivning og transport.

Ud fra en samlet vurdering af MTV-gennemgangen anses det for realistisk, at de 15 neurologiske afdelinger, der varetager beta-interferon-behandling – under forudsætning af, at der gennem planlægning tilvejebringes den nødvendige økonomi og behandlingsorganisation – i de kommende cirka 6 år vil kunne udvide beta-interferon-behandlingen fra de nuværende ca. 700-800 patienter til ca. 2.000.

Samtidig har MTV'en tydeliggjort, at der her er tale om en sårbar patientgruppe, hvis livssituation og – forventning gør, at patienterne vil anse selv små forbedringer i sygdomsforløbet i et andet positivt perspektiv, end raske personer almindeligvis ville gøre. Stillingtagen til en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet for sklerosepatienter er derfor en beslutning, hvor også andre aspekter end de rent kliniske og økonomiske bør tages i betragtning.

Udover de i rapporten anførte punkter kan der være forhold, som det enkelte amt ønsker at tage højde for i sine overvejelser om et eventuelt udvidet behandlingstilbud med beta-interferon. I lyset af det frie sygehusvalg anbefaler MTV-instituttet, at amterne koordinerer deres beslutningstagen på området.

Summary and recommendations of the Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA)

The disease multiple sclerosis (MS) pursues a chronic, progressive course, even though the progress and degree of severity of the disease vary considerably from individual to individual. Today there is no cure for this disease. The pharmaceutical interferon beta is capable only of mitigating and slowing the progress of the disease.

Since 1996 interferon beta has been used for treating patients in Denmark, but until now the use of this drug has been limited to patients with relapsing MS. This type of MS is typically seen at the initial stage of the disease. On 26 January 1999 interferon beta was registered by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products for use with patients suffering from MS at the secondary progressive stage, which is a more advanced stage in the course of the disease.

The approval at the European level means that a formal marketing authorisation in respect of interferon beta use at the indication of secondary progressive MS has been granted in Denmark – as well as all the other EU Member States. This is a prerequisite for being able to offer interferon beta treatment to this particular group of patients, but it does not automatically mean that the Danish health-care system will also *actually* start offering the treatment to the new group of patients. *It is for the county authorities to decide whether or not to do so.*

In the light of the then forthcoming EU registration of interferon beta for the treatment of secondary progressive MS, in the autumn of 1998 the Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA) under the National Board of Health set up a committee commissioned to perform a Health Technology Assessment (HTA). The HTA was to include 1) an analysis of the experience of interferon beta treatment for relapsing MS gained until then, and 2) an account of the consequences of a possible widening of the range of patients being offered this treatment to include patients with secondary progressive MS.

The primary purpose was to gather comprehensive and well-documented information on the subject. On the basis of this information, members of county councils should then be able to make decisions as to *whether the EU registration of the pharmaceutical for a wider range of application should result in a widening of the group of patients being offered the treatment in Denmark*. Thus, one of the essential aims of the efforts made by DIHTA has been to ensure that decision makers would have the optimum knowledge at the right time, i.e. at the same time as the drug was approved by the EU. The report is hereby passed on to the decision makers.

It should be emphasised that DIHTA has attempted to give a balanced view of the issue as a basis for decision-making at the relevant level. However, DIHTA has not felt that it was under a duty to communicate one single, *unambiguous* recommendation.

The committee has made a summary of its conclusions and recommendations in the introductory chapter of the report, and it should be mentioned that the experts sitting on the committee and DIHTA have been in complete agreement.

In the following a number of aspects viewed by DIHTA as being of particular importance have been summarised:

The clinical effect of interferon beta treatment of multiple sclerosis at the *relapsing stage* is now better documented than at the time when the therapy was introduced into clinical practice in 1996. The effect of the treatment is termed moderate. Clinical studies have shown that the number of relapses is reduced by one third and that the degree of severity of the relapses is reduced when treating relapsing MS by means of interferon beta. It is not yet known *how many* of the *individual* patients experience an improvement. The side effects are manageable for most patients.

Interferon beta moderates or slows down the progress of the disease for a cross-section of degrees of severity at the *secondary progressive stage*. The improved quality of life for this group of patients may be one of the essential benefits of the treatment. As the disease progresses over a long time, these patients are often in a worse position than patients with relapsing MS not only in terms of health, but very often also in terms of their social conditions.

At the secondary progressive stage patients may also have relapses. The number of relapses is reduced when using interferon beta treatment. Clinical testing of interferon beta has shown that the progress of the disease is postponed by 6 to 12 months, and that the time when patients would have to use a wheelchair is postponed by approximately 9 months. The effect of the treatment is evident with patients with a moderately reduced as well as a highly reduced functional capacity. The side effects are considered to be manageable, while the duration of the effect of the treatment at the secondary progressive stage beyond a 3-year period is not known.

The increase in the number of patients resulting from a potential extension of the treatment to include the secondary progressive stage will be of great importance to the capacity and finances of the system. According to experts, approximately 1,500 to 2,000 of the approximately 6,000 patients with sclerosis in Denmark might benefit from the interferon beta treatment if it was offered to a wider group of patients. At present, approximately between 700 and 800 patients are receiving treatment, all of whom have started treatment with this drug over the past three years at the indication of relapsing MS.

As, in spite of the treatment, MS is of a progressive nature but at varying degrees, for a minority of these patients the disease has switched to the secondary progressive stage since the onset of treatment. This change in stage and degree of severity to the secondary progressive stage has not led to a discontinuation of the interferon beta treatment for the patients concerned. This is due partly to the non-existence of explicit criteria for the discontinuation of treatment for patients with relapsing MS, partly to ethical considerations that do not allow the discontinuation of treatment which evidently has some effect. In time, the majority of patients with relapsing MS will be moving gradually to the secondary stage. At the same time, newly diagnosed patients with relapsing MS will appear. Other patients will discontinue treatment, e.g. on account of side effects or lack of effect.

If the treatment is offered to a wider range of patients, the majority of patients for a number of years will come from a potential group with secondary progressive MS of approximately 1,500 to 2,000 patients. The future increase in patients with secondary progressive MS is estimated to be modest, as the vast

majority of patients in this group will already have commenced treatment at the relapsing stage. In the long term (after approximately 12 to 14 years), it is estimated that the number of patients receiving treatment in addition to the group which is offered the treatment today will stabilise at about 260.

At the current market price of interferon beta the treatment is very expensive: the cost of the medicine alone amounts to approximately DKK 91,000 per patient per year. To this must be added, among other things, expenditure for check-ups. It is estimated that the annual net cost of the treatment as it is now being offered will amount to DKK 58 million, DKK 96 million and DKK 124 million in years 1, 5 and 10, respectively. It is also estimated that the net *additional* cost of offering the treatment to a wider range of patients will amount to DKK 26 million, DKK 106 million and DKK 61 million in years 1, 5 and 10, respectively. Potential savings have been deducted from these amounts.

Offering treatment to patients with secondary progressive MS undoubtedly will put pressure on the neurological departments, especially in the initial phase. As there are already too few neurological specialists at present and as certain other neurological diseases have also been targeted for special initiatives, it may become difficult for the neurological departments to meet the total demand while maintaining the required quality of the treatment. Restructuring and employment of more staff will be required. The home-care system and/or members of the patients' families must be prepared to help the patient in connection with the administration of the medicine by injection and transport.

An overall assessment of the account given by DIHTA makes it seem realistic that the 15 neurological departments giving interferon beta treatment to patients will be able to extend the interferon beta treatment from the present approximately 700 to 800 patients to approximately 2,000 over the next 6 years or so. Such an extension depends, however, on the necessary finances being obtained and on the implementation of the required organisational restructuring.

At the same time, the HTA has made it clear that the group of patients concerned is vulnerable. Given the conditions and expectations for their lives, these patients will regard even small improvements in the course of their disease in a different and more positive perspective than healthy persons would normally do.

Thus, when making decisions as to whether the range of patients being offered the treatment should be widened, aspects other than the purely clinical and financial aspects should be taken into account.

There may be factors other than those described in the report which individual county authorities might wish to consider when deciding whether or not to offer interferon beta treatment to more patients. In the light of the patients' freedom of choice over hospitals, DIHTA hereby recommends that the county authorities should coordinate their decisions in this field.



Indholdsfortegnelse

MTV-instituttets resumé og anbefalinger	i - iv
Summary and recommendations of the Danish Institute for Health Technology Assessment (DITHA)	v - ix
Udvalgets sammenfatninger og anbefalinger	7
Summary and recommendations of the committee	15
1 Introduktion	25
1.1 Udvalgets kommissorium og sammensætning	26
1.2 Om rapporten – en læsevejledning	28
1.3 MTV-begrebet	29
1.4 Om sygdommen og behandlingstilbud	30
2 Status vedr. udviklingen i behandlingen af attakvis sklerose	37
2.1 Omfanget af behandlingen samt kliniske parametre	37
2.2 Behandlingsresultater fra udenlandske undersøgelser	43
2.3 Opgørelse af de samlede behandlingsomkostninger sat i forhold til skønnet fra 1996	47
2.4 Producentens obligatoriske indberetning til EU om bivirkninger	56
3 MTV-gennemgang vedr. sekundær progressiv sklerose	59
3.1 Teknologien	59
3.2 Patienten	63
3.3 Organisationen	65
3.4 Økonomien	68
4 Vejledende referenceprogram for beta-interferon- behandling af patienter med attakvis og sekundær progressiv dissemineret sklerose	73
4.1 Revideret vejledende referenceprogram for beta-interferon- behandling af patienter med attakvis DS	73
4.2 Vejledende referenceprogram for beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS	76

Bilagsoversigt	79
Bilag 1 Hvad er dissemineret sklerose?	81
Bilag 2 Medicinsk behandling af dissemineret sklerose i de forskellige faser	89
Bilag 3 Lægemiddelregistrering i EU	114
Bilag 4 Om specielle forhold vedr. registrering af patientbehandling	116
Bilag 5 Estimering af antal patienter med sekundær progressiv DS	119
Bilag 6 Behandling med beta-interferon ud fra et patientperspektiv	123
Bilag 7 Patienternes funktionsniveau set i relation til Kurtzkes expanded disability status scale – EDSS	127
Bilag 8 Vurderinger af økonomiske konsekvenser af beta-interferon- behandling af patienter med sekundær progressiv DS	130
Bilag 9 Registreringsskema til beta-interferon-behandling af sekundær progressiv DS – startskema	152
Bilag 10 Registreringsskema til beta-interferon-behandling af sekundær progressiv DS – kontrolskema	156
Bilag 11 Patientinformation om beta-interferon-behandling af attakvis dissemineret sklerose	157
Bilag 12 Patientinformation om beta-interferon-behandling af sekundær progressiv dissemineret sklerose	161
Bilag 13 Redegørelse for anvendte metoder i forbindelse med udvalgets arbejde	166

Udvalgets sammenfatning og anbefalinger

Indledning

I denne rapport er der dels foretaget en opfølgning på resultaterne og erfaringerne fra den hidtidige beta-interferon injektionsbehandling for attakvis dissemineret sklerose (DS), dels udarbejdet en medicinsk teknologivurdering (MTV), der belyser behandling af patienter med sekundær progressiv DS. Udvalget har diskuteret resultaterne og fremdrager i nedenstående sammenfatning de væsentligste forhold. Afslutningsvis oplistes udvalgets anbefalinger.

Den samlede patientpopulation udgøres af ca. 6000 skleroseramte i Danmark. Med den aktuelle viden om effekt af beta-interferon-behandling vil det kun være en del af de skleroseramte, der kan forventes at have gavn af behandlingen. Omkring 10% af patienterne (600) har primær progressiv sklerose uden attacker. Disse vil ikke blive tilbudt behandling, da der aktuelt ikke er dokumentation for effekt ved denne sklerose-type, og beta-interferon er ikke registreret til behandling af primær progressiv DS. Ca. 20% af patienterne (1200) har et godartet forløb med lav sygdomsaktivitet. Disse patienter vil derfor aldrig have behov for behandling med beta-interferon. Omkring 20% (1200 patienter) har et attakvist forløb med sygdomsaktivitet. Af disse 1200 er ca. 700-800 i behandling, eller har været i behandling, med beta-interferon. Omkring 50% af patienterne (3000) har sekundær progressiv DS. Hos 1/3 til halvdelen af disse patienter vil sygdommen være så vidt fremskreden, at de ud fra en lægelig vurdering ikke vil kunne profitere af behandlingen. Den resterende halvdel til 2/3 af patienterne (1500-2000) udgør den patientgruppe, der vil kunne få gavn af beta-interferon, såfremt behandlingstilbuddet udvides til at omfatte patienter med sekundær progressiv DS.

Udviklingen i behandlingen af attakvis sklerose

I perioden frem til juli 1998 havde i alt 644 sklerosepatienter påbegyndt behandling med beta-interferon. En status over fordelingen mellem behandlingstyper pr. juli 1998 viser, at 47 % af de i alt 644

påbegyndte behandlinger indgik i det behandlingsforsøg, som blev igangsat på baggrund af anbefalinger fra en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsens Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering, dvs. at disse fik enten lægemidlet Rebif eller lægemidlet Betaferon. Derudover valgte ca. 30% Betaferon, 17% havde valgt lægemidlet Avonex (registreret foråret 1998) og 5,3% havde valgt Rebif (registreret foråret 1998).

Ser man på den samlede population af beta-interferon-behandlede i Danmark i perioden frem til 1. august 1998 viser det landsdækkende Sclerosebehandlingsregister på Rigshospitalet, at der på opgørelsestidspunktet var inddateret 644 patienter. Den gennemsnitlige attackhyppighed for disse var 0,8 pr. patient pr. år og der var 1,2 indlæggelsesdage pr. patient pr. år. De væsentligste bivirkninger var influenzaforømmelse eventuelt med feber samt hudreaktion. Den hyppigste årsag til behandlingsophør var bivirkninger. Således ophørte 11,3% med behandling, hvoraf de 7% ophørte pga. bivirkninger.

Beta-interferons behandlingseffekt er belyst i 4 store udenlandske randomiserede undersøgelser med deltagelse af ca. 1500 patienter fra centre i Europa og Nordamerika. Disse viser, at der for interventionsgruppen sammenlignet med placebogruppen er en reduktion i antallet af angreb på 30%, en reduktion af svære angreb på 40-50%, en reduktion i behovet for behandling af angreb med binyrebarkhormon på ca. 50%, en reduktion af behovet for hospitalsindlæggelse i forbindelse med behandling af akutte angreb på 30-48% samt en reduktion af nye sygdomsangreb bedømt ved MR-scanning på ca. 70%. Da ovennævnte danske sammenlignende behandlingsforsøg først afsluttes november 1999, kan resultaterne herfra ikke analyseres eller offentliggøres på nuværende tidspunkt.

Med hensyn til bivirkninger viser de udenlandske undersøgelser, at disse blandt andet kan være influenzalignende symptomer samt hudreaktioner af forskellig sværhedsgrad på indstiksstederne. Den tendens til depression, der blev rapporteret i den første undersøgelse, har ikke kunnet bekræftes i efterfølgende undersøgelser af beta-interferon. I klinisk kontrollerede forsøg optrådte uacceptable bivirkninger hos ca. 10% af de behandlede patienter, og erfaringerne fra klinisk praksis i Skandinavien synes at vise, at mindre end 10% ophører med behandling på grund af bivirkninger.

Der findes alternative teknologier, men disse har enten manglende effekt på sygdomsprogression eller alvorlige bivirkninger. Kun et af alternativerne nævnes som mulig alternativ til beta-interferon-behandling, nemlig lægemidlet Copaxone, der forventes registreret i Danmark i 1999. Prisen på Copaxone forventes i henhold til producenten at blive på niveau med beta-interferon-præparaterne.

De økonomiske beregninger viser, at behandling med beta-interferon samlet har beløbet sig til en udgift på ca. 63 mio. kr. og en besparelse på knap 3 mio. kr i løbet af den samlede periode fra marts 1996 til august 1998. Langt størstedelen af de 63 mio. kr. udgøres af udgifter til medicin, mens besparelserne opstår som følge af reduktionen i antal sengedage på grund af det reducerede antal angreb.

Med hensyn til producentens obligatoriske indberetning vedrørende bivirkninger til EU er for lægemidlet Betaferon i alt indsendt 5 sådanne rapporter. Disse har ikke ændret afgørende på nytte/risiko-forholdet for Betaferon. Ligeledes har de årlige vurderinger ikke givet anledning til at tilbagekalde markedsføringstilladelsen. For lægemidlet Avonex gælder, at der i alt har været 3 indrapporteringer. Disse ændrede ikke afgørende på opfattelsen af produktets sikkerhed, men efter den tredje indrapportering er der sket en mindre udvidelse af bivirkningsafsnittet. Sammenfattende har sikkerhedsopdateringen ikke ændret på nytte/risiko-forholdet for Avonex. Da lægemidlet Rebif først blev registreret i 1998, foreligger der endnu ikke indberetninger for dette.

Behandling af patienter med sekundær progressiv sklerose

Beta-interferon-behandling til patienter med sekundær progressiv DS blev godkendt af EU's Lægemiddelagentur d. 26. januar 1999, og der er dermed også givet markedsføringstilladelse hertil i Danmark. Behandlingen er – i lighed med beta-interferon-anvendelse ved attackvis DS – ikke kurativ. Der er derimod tale om et lægemiddel, der har en moderat hæmmende effekt på sygdommens aktivitet og progression. Patienter med sekundær progressiv DS befinder sig i en mere fremskreden fase af sygdommen end patienter med attackvis DS.

I forhold til antallet af patienter inden for det oprindelige indikationsområde, attackvis sklerose, er der ved en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet tale om en forholdsvis stor gruppe.

Det skønnes således, at 1.500-2.000 patienter med sekundær progressiv sklerose initialt vil søge eller modtage tilbud om behandling, mens antallet af patienter med attakvis DS, der har påbegyndt behandling 1. november 1998, udgør 694.

I punktform formuleres i det følgende en række forhold, der har betydning ved stillingtagen til en eventuel beslutning om at tilbyde beta-interferon-behandling til en ny patientgruppe.

I det følgende opsummeres en række argumenter, der kan tale for en udvidelse:

- ❖ Der har – udover f.eks. genoptræning – hidtil ikke eksisteret et egentligt behandlingstilbud til patienter med sekundær progressiv DS, og der findes i dag ingen ligeværdige alternativer til beta-interferon til behandling af denne patientgruppe.
- ❖ Ifølge det klinisk kontrollerede behandlingsforsøg, der ligger til grund for indikationsudvidelsen, skete der gennemsnitlig en forsinkelse af forværring på ét trin på EDSS skalaen i beta-interferon-gruppen i forhold til placebogruppen i løbet af 24-36 måneder. Under behandling med beta-interferon forværredes 22 % færre patienter end under behandling med placebo. Dette kan også udtrykkes således: For hver ti patienter, der behandles i 2 år, vil 6 patienter i stedet for 5 undgå en klinisk bekræftet, væsentlig neurologisk forværring i perioden. I interventionsgruppen reduceredes antallet af attakker i forhold til placebogruppen med en tredjedel. Omfanget af behandlingseffekten ud over 3 år kendes imidlertid ikke for den sekundær progressive fase.
- ❖ Det klinisk kontrollerede behandlingsforsøg viste endvidere, at der skete en forsinkelse i tid til progression på 6-12 måneder og en forsinkelse på ca. 9 måneder med hensyn til at blive kørestolsbunden.
- ❖ Den terapeutiske effekt er for den sekundært progressive patientgruppe til stede hos patienter med såvel moderat nedsat som udtalt nedsat funktionsevne. Effekten er éns hos patienter med overlejlrede attakker og patienter uden attakker.
- ❖ Bivirkningerne skønnes at være tolerable for de fleste patienter og viser sig i form af influenzalignende symptomer, hudreaktioner, let fald i antallet af hvide blodlegemer samt let påvirkning af leverparametre.

- ❖ Udover at have en dårligere helbredstilstand, vil patienter med sekundær progressiv DS i forhold til patienter med attackvis DS på grund af et langt sygdomsforløb ofte også være socialt dårligere stillet. Den væsentligste gevinst for patienterne vil være en forventet forbedring af deres livskvalitet på grund af forsinkelsen af sygdomsudviklingen. Der findes dog ingen undersøgelser, der belyser behandlingens betydning for denne gruppe ud fra et patientperspektiv.
- ❖ For en patientgruppe med en så alvorlig sygdom kan forventninger til behandlingen i sig selv medføre en forbedret livskvalitet. Omvendt kan der i sagens natur også blive tale om negativ påvirkning, hvis forventningerne ikke indfries, idet lægemidlet ikke har virkning på alle patienter.
- ❖ Hos de patienter, der i dag allerede er i behandling med beta-interferon for attackvis DS fortsættes behandlingen ved overgang til den sekundære progressive fase.
- ❖ Ved en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet vil den store tyngde i starten udgøres af de sekundært progressive DS patienter, der allerede i dag formodes at ville kunne modtage behandling (ca. 1500-2000). Den fremtidige tilgang af nye patienter med sekundær progressiv DS vil imidlertid være beskeden, idet de fleste af disse patienter på grund af sygdommens naturhistorie og det eksisterende behandlingstilbud i forvejen vil være i behandling for attackvis DS. Dette forhold betyder, at der *på længere sigt* ikke vil være væsentlig forskel i omfanget af behandlingsudvidelsen mellem de to scenarier "udvidelse af behandlingstilbuddet" og "ingen udvidelse af behandlingstilbuddet". Det skønnes således, at når puljen af patienter, der ikke er sat i behandling i den attackvise fase (dvs. dels den initiale pulje på 1500-2000, dels de patienter der fremover ikke er sat i behandling i den attackvise fase) med tiden har afsluttet behandlingen, vil der indstille sig en ligevægt. Når denne ligevægt er indtrådt, hvilket anslås at ske efter ca. 12-14 år, vil antallet af patienter, som behandles ud over den gruppe, der i dag tilbydes behandling, ligge stabilt omkring 260.

Forhold og konsekvenser, som man bør forholde sig til :

- ❖ Med det nuværende prisniveau for beta-interferon-præparaterne er der tale om en særdeles kostbar behandling. Alene

udgiften til medicin udgør ca. 91.000 kr. pr. år pr. patient. Hertil kommer udgifter til blandt andet kontroller og anti-stofmåling.

- ❖ Det skønnes, at de årlige nettoomkostninger ved det nuværende behandlingstilbud i år 1, 5, og 10 vil udgøre 58 mio. kr., 96 mio. kr. henholdsvis 124 mio. kr. Disse forventelige nettoomkostninger omfatter fratræk af besparelser af en størrelsesorden på 1,4 mio. kr. i år 1, 2,4 mio. kr. i år 5, og 3 mio. kr. i år 10. Tilsvarende skønnes de årlige netto-meromkostninger ved beslutning om udvidelse af behandlingstilbuddet at være 26 mio. kr. det første år, stigende til 106 mio. kr. i år 5, og derefter faldende til ca. 61 mio. kr. i år 10. Her er der fratrullet mulige besparelser på 400.000 kr. i år 1, 1,7 mio. kr. i år 5, og knap 1 mio. i år 10.
- ❖ Der foreligger ikke danske omkostnings/effekt-undersøgelser. For nugældende behandlingstilbud er der i en engelsk undersøgelse beregnet en gennemsnitlig omkostning per livskvalitetsjusteret leveår (QALY) på 8,5 millioner kroner. For et udvidet behandlingstilbud foreligger der ikke tilsvarende publicerede data. De gennemførte målinger af livskvalitetsjusterede leveår opfanger ikke den totale behandlingseffekt, idet der f.eks. ikke tages højde for en forsinket progression, men der er dog med 8,5 mio. kr. pr. QALY tale om et meget højt beløb.
- ❖ I de videnskabelige behandlingsforsøg har man registreret et fald i attacker på en trediedel for hele patientgruppen. Blandt andet på grund af, at sygdomsforløbet udvikler sig forskelligt fra patient til patient og at det under alle omstændigheder er en fremadskridende sygdom, har det ikke været muligt at afgøre, hvor stor en procentdel af patienterne, der rent faktisk oplever en attakreduktion. Det danske Sclerosebehandlingsregister på Rigshospitalet giver mulighed for at følge effekten hos den enkelte patient, men i sagens natur uden kontrolgruppe.
- ❖ For nogle patienter er der forbundet et vist ubehag ved brug af medicinen. En mindre del af patienterne vil desuden ikke være i stand til selv at fortage de nødvendige injektioner og bliver dermed afhængig af hjælp.
- ❖ For hjemmeplejen og/eller pårørende vil patienternes behov for hjælp til injektion af medicin og til transport til kontrolbesøg på ambulatoriet udgøre en øget belastning.

- ❖ Antallet af patienter i beta-interferon-behandling vil stige med en faktor 2 til 3, hvilket vil medføre et tilsvarende behov for speciallæge- og især sygeplejeressourcer, samt øget behov for sekretærhjælp. I hvilket omfang dette øgede personalebehov kræver opnormering eller omstrukturering vil være afhængig af kapacitets- og aktivitetsforholdene på den enkelte afdeling og det pågældende sygehus.
- ❖ Det må forventes, at tilpasningen af de neurologiske afdelingers ressourcer og kapacitet til en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet vil strække sig over flere år. Det er næppe sandsynligt, at afdelingerne omgående vil kunne tilbyde behandlingen til alle patienter, der omfattes af tilbuddet. At skulle prioritere blandt patienter med en alvorlig, fremadskridende sygdom vil udgøre et etisk problem.
- ❖ Der er allerede på nuværende tidspunkt mangel på neurologiske speciallæger. Et udvidet behandlingstilbud til sklerosepatienter vil kunne medføre en forringelse af speciallægetjeningen af patienter med andre neurologiske lidelser, der også udgør vigtige indsatsområder.
- ❖ Der regnes med, at aktivitetsøgningen på de neurologiske afdelinger i begrænset omfang vil kunne modsvares af, at beta-interferon-behandlingen vil medføre færre indlæggelser. Behandlingseffekten ud over 3 års behandling kendes på nuværende tidspunkt ikke.

Konklusion

Sammenfattende kan det konkluderes, at der er tale om dels en ny behandling, der ikke er kurativ, men som har en moderet effekt på sygdomsprogression, dels en patientgruppe, der på grund af sygdommens alvorlige og fremadskridende karakter, har et meget stort ønske om at kunne hæmme sygdommens udvikling. Samtidig hersker der ikke tvivl om, at behandlingen er særdeles omkostningskrævende, og derfor vil påføre amtskommunerne en betydelig udgift. En eventuel indførelse af behandling til patienter med sekundær progressiv sklerose vil – specielt initialt – betyde øget pres på de afdelinger og dermed de klinikere, der varetager behandlingen, hvilket kan få konsekvenser for andre neurologiske patienter.

Sammenfattende har udvalget følgende anbefalinger:

- ❖ Såfremt amterne beslutter at tilbyde beta-interferon-be-

handling til patienter med sekundær progressiv sklerose, bør det ske efter de retningslinier, der er fastlagt i det vejledende referenceprogram.

- ❖ Ved en udvidelse af behandlingstilbuddet er det nødvendigt, at det enkelte amt inden for en kort tidshorisont forholder sig til de kapacitetsmæssige problemer samt til mulige konsekvenser for andre neurologiske patienter.
- ❖ Iværksættes behandlingen, er det ligeledes væsentligt at videreføre registreringen til Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet.
- ❖ En eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet bør styres fra de neurologiske afdelinger, der i dag varetager behandlingen af attackvis sklerose.
- ❖ Da sklerosepatienters egenvurdering af sygdommen ikke alene er relateret til den langsomt indsættende fysiske svækkelse, men også til problemer med tackling af personlige livsforhold, bør de kliniske effektparametre suppleres med en patient-spørgeskemaundersøgelse.
- ❖ Da patienter med sekundær progressiv sklerose også oplever en forbedring af deres livskvalitet ved eksisterende behandlingstilbud – som f.eks. længerevarende genoptræningsophold – vil det være hensigtsmæssigt at sammenligne effekten på livskvalitet ved sådanne alternative behandlingstilbud.

Summary and recommendations of the committee

Introduction

In this report, the results and experience gained from the interferon beta injection treatment of patients with relapsing multiple sclerosis (MS) provided up to now have been examined and evaluated. Furthermore, a Health Technology Assessment (HTA) has been prepared which deals with the treatment of patients with secondary progressive MS. The committee has discussed the results and in the summary below has pointed out the most important matters. The recommendations of the committee have been listed at the end of the summary.

The total population of patients with sclerosis in Denmark amounts to approximately 6,000. With the current knowledge about the effect of treatment with interferon beta, only some of these patients can be expected to benefit from the treatment. Approximately 10 per cent of the patients (600 patients) have primary progressive sclerosis without relapses (attacks). These patients will not be offered the treatment, as the effect on patients with this subtype of the disease has not been documented, and as interferon beta has not been registered for use in the treatment of primary progressive MS. Approximately 20 per cent of the patients (1,200 patients) have a benign type of the disease with infrequent and minor relapses. These patients thus will never need interferon beta treatment. Approximately 20 per cent of the patients (1,200 patients) have relapsing MS with attacks separated by periods of clinical stability. Of these 1,200 patients approximately 700 to 800 are being treated, or have been treated, with interferon beta. Approximately 50 per cent of the patients (3,000 patients) have secondary progressive MS. For one third to one half of these patients, the disease will be so advanced that, according to medical assessment, these patients would not benefit from the treatment. The remaining half or perhaps two thirds of the patients (1,500 to 2,000 patients) forms the group of patients which would benefit from interferon beta if the range of patients being offered

the therapy was widened to include patients with secondary progressive MS.

The development in the treatment of relapsing sclerosis

During the period of time up to July 1998 a total of 644 patients with sclerosis had commenced treatment with interferon beta. As at July 1998 the number of patients receiving the various types of treatment was specified, and it appeared that 47 per cent of the 644 patients under treatment formed part of the trial which was launched on the basis of recommendations made by a working party under the Health Technology Assessment Committee of the Danish National Board of Health. These patients were treated either with Rebif or Betaferon. An additional approximately 30 per cent chose Betaferon; 17 per cent had chosen Avonex (registered in the spring of 1998); and 5.3 per cent had chosen Rebif (registered in the spring of 1998).

If one looks at the total population of patients treated with interferon beta in Denmark up to 1 August 1998, the national Sclerosebehandlingsregister at Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital shows that by 1 August 1998 644 patients had been entered. The average frequency of relapses for these patients was 0.8 per patient per year, and each patient on average spent 1.2 days in hospital per year. The most important side effects were flu-like symptoms, possibly with fever, and injection site reactions. The most frequent reason given for discontinuation of the treatment was side effects. Thus, 11.3 per cent of the patients withdrew from treatment, of whom 7 per cent stated that side effects had caused them to withdraw from treatment.

The effect of interferon beta therapy has been examined in 4 major, foreign, randomised studies involving approximately 1,500 patients from centres in Europe and the United States. The studies have shown that for the group given interferon beta treatment compared to the placebo-treated group the number of relapses was reduced by 30 per cent; the number of severe relapses was reduced by 40 to 50 per cent; the need for administering adreno-cortical hormone to treat relapses was reduced by approximately 50 per cent; the need for admitting patients to hospital in connection with the treatment of acute relapses was reduced by 30 to 48 per cent; and the amount of new attacks as assessed by means of MRI scans was reduced by approximately 70 per cent. As the

above-mentioned Danish comparative trial will not be completed until November 1999, the results of this study cannot be analysed or published at present.

As regards side effects, the foreign studies show that these may include flu-like symptoms and skin (injection site) reactions of varying degrees of severity. Subsequent investigations into interferon beta have not been able to verify the tendency for depression reported in the first study. In clinically controlled trials unacceptable side effects were reported by approximately 10 per cent of the patients under treatment, and experience from clinical practice in Scandinavia seems to suggest that less than 10 per cent of patients withdraw from treatment because of side effects.

Alternative technologies exist, but such technologies either have no effect on the progression of the disease or they have serious side effects. Only one of the alternatives has been mentioned as an acceptable alternative to interferon beta treatment, viz. the pharmaceutical Copaxone, which is expected to be registered for use in Denmark in 1999. According to the manufacturer, the price of Copaxone is expected to be similar to the price of the interferon beta products.

Calculations show that interferon beta treatment has amounted to a total cost of DKK 63 million with savings just under DKK 3 million during the period of time from March 1996 to August 1998. By far the greater part of the DKK 63 million represented drug costs, while the savings were attributable to the reduction in the number of days of admission to hospital owing to the reduced number of relapses.

As regards the compulsory reporting of side effects to the EU to be performed by manufacturers, 5 reports in all have been submitted in connection with Betaferon. These reports have not changed the utility/risk ratio of Betaferon decisively, and the annual assessments have not given rise to a cancellation of the marketing authorisation either. As far as Avonex is concerned, 3 reports in all have been submitted. These reports did not affect the safety rating of the product decisively, but after the third report had been submitted the paragraph on side effects was increased slightly. Our conclusion is that the safety update has not affected the utility/risk ratio of Avonex. As Rebif was not registered until 1998, reports have not yet been submitted on this product.

Treatment for patients with secondary progressive sclerosis

Interferon beta treatment for patients with secondary progressive MS was approved by the Euro-pean Agency for the Evaluation of Medicinal Products on 26 January 1999. Thus, authorisation has been granted to market the product in Denmark. Just as is the case for interferon beta treatment of patients with relapsing MS, the treatment does not cure the disease for these patients. It is, however, a pharmaceutical with a moderately inhibiting effect on the activity of the disease and its progression. Patients with secondary progressive MS are at a more advanced stage of the disease than patients with relapsing MS.

Compared to the number of patients within the original indication, i.e. relapsing sclerosis, the total number of patients will be comparatively large in the event that the treatment is offered to this group of patients, too. It has thus been estimated that 1,500 to 2,000 patients with secondary progressive MS will ask for or be offered this treatment at the outset, while the number of patients with relapsing MS who had commenced treatment on or before 1 November 1998 amounts to 694.

In the following are outlined a number of aspects to be considered when deciding whether or not to offer the interferon beta treatment to a new group of patients.

Below are listed a number of arguments in favour of extending the indication for interferon beta treatment:

- ❖ Except for rehabilitation and like measures, until now it has not been possible to offer patients with secondary progressive MS any real treatment. Today there are no alternatives on a parity with interferon beta treatment for patients belonging to this group.
- ❖ According to the randomised controlled clinical trial on the basis of which the decision to extend the indication was made, deterioration on the EDSS scale (Expanded Disability Status Scale) on average was delayed by one step over 24 to 36 months when looking at the interferon beta group compared to the placebo group. Given treatment with interferon beta, 22 per cent fewer patients experienced a deterioration than in the group of patients treated with placebo. This can also be stated as follows: For every 10 patients given treatment for 2 years, 6 patients instead of 5 will avoid a

clinically confirmed, significant neurological deterioration during the said period of time. In the group given the treatment the number of relapses was reduced by one third compared to the placebo group. The therapeutic effect beyond 3 years has not yet been established for the secondary progressive stage.

- ❖ The randomised controlled clinical trial furthermore showed that the progress of the disease was postponed by 6 to 12 months and that the time when patients would have to use a wheelchair was postponed by approximately 9 months.
- ❖ The therapeutic effect is evident with patients with secondary progressive MS, both among patients with a moderately reduced functional capacity and among patients with a pronounced reduction in functional capacity. The effect is identical with patients with superimposed relapses and patients without relapses.
- ❖ It is estimated that the side effects are manageable for most patients. The most commonly reported side effects are flu-like symptoms, injection site reactions, a slight fall in the number of white blood cells and a slight effect on liver parameters.
- ❖ In addition to being in a worse state of health, patients with secondary progressive MS tend to be in a worse situation socially than patients with relapsing MS owing to the progress of the disease over a long period of time. The primary benefit for these patients will be an expected improvement in their quality of life, as the treatment moderates and slows down the progress of the disease. However, no investigations have been made into the effect of the treatment on this group seen from the patients' point of view.
- ❖ For a group of patients suffering from so serious a disease, the mere expectations for the treatment could lead to an improvement in their quality of life. On the other hand it could be argued that it would make a negative impact if the expectations were not fulfilled, as the pharmaceutical does not help all patients.
- ❖ The patients who are at present already receiving interferon beta treatment on the indication of relapsing MS will continue receiving the treatment when they change to the secondary progressive stage.

- ❖ If the range of patients being offered the treatment is widened, the vast majority of new patients at the outset will be patients with secondary progressive MS who are assumed today to be eligible for the treatment (approximately 1,500 to 2,000). The future influx of new patients with secondary progressive MS will, however, be modest, as most of these patients will be receiving treatment for relapsing MS already on account of the national history of the disease and the existing treatment. This means that *in the long term* there will be an insignificant difference between the number of patients treated in the two scenarios “extension of the range of patients being offered treatment” and “no extension of the range of patients being offered treatment”. Thus, it is estimated that once the group of patients not receiving treatment at the relapsing stage (i.e. partly the initial group of 1,500 to 2,000 patients, partly the patients who will not be treated at the relapsing stage in future) has finished the treatment, an equilibrium will be restored. When this equilibrium has been restored, which is estimated to happen after approximately 12 to 14 years, the number of patients receiving treatment in addition to the group of patients being offered the treatment today will stabilise at about 260.

Matters and consequences which ought to be considered:

- ❖ At the current market price of interferon beta products, the treatment is very expensive: the cost of the medicine alone amounts to approximately DKK 91,000 per patient per year. To this must be added, among other things, expenditure in connection with check-ups and antibody monitoring.
- ❖ It is estimated that the annual net cost of the treatment as it is now being offered will amount to DKK 58 million, DKK 96 million and DKK 124 million in years 1, 5 and 10, respectively. This foreseeable net expenditure comprises a deduction of potential savings in the order of DKK 1.4 million in year 1; DKK 2.4 million in year 5; and DKK 3 million in year 10. It is also estimated that the net additional cost of offering the treatment to a wider range of patients will amount to DKK 26 million in year 1; that the amount will increase to DKK 106 million in year 5; and that the amount will subsequently drop to DKK 61 million in year

10. Potential savings of DKK 400,000 in year 1, DKK 1.7 million in year 5 and just under DKK 1 million in year 10 have been deducted from these amounts.

- ❖ No Danish cost-effectiveness studies have been made. In an English study, the treatment being offered now has been estimated at an average cost per quality-adjusted life-year (QALY) of DKK 8.5 million. Corresponding data relating to an extension of the range of patients has not been published. The measurement of quality-adjusted life-years does not comprise the total effectiveness of the treatment, as for example a delayed progression is not taken into account, but irrespective of this the amount of DKK 8.5 million per QALY is very high indeed.
- ❖ In clinical trials a reduction in the number of relapses of one third for the group of patients in general has been recorded. As the disease progresses differently from patient to patient and as the disease is by nature a progressive disease etc., it has not been possible to say how many of the patients actually experience a decrease in relapses. With the Danish Sclerosebehandlingsregister at Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital it is possible to monitor the effect on each individual patient, but in the nature of things without a control group.
- ❖ For some patients the treatment causes some discomfort. Furthermore, a minority of the patients will not be able to give themselves the necessary injections, and these patients therefore become dependent on other people's help.
- ❖ The home-care system and/or members of the patients' families will experience an increased burden, as patients may need help for injecting the medicine and people to accompany them during transport to and from control visits to out-patient clinics.
- ❖ The number of patients receiving interferon beta treatment will double or triple, which will lead to a corresponding increase in the demand for specialists and, in particular, nurses, as well as secretarial assistance. The extent to which this increased demand for personnel will require employment of more staff or restructuring will depend on the current capacity and activities of each individual department and hospital.

- ❖ It must be expected that the adjustment of the resources and capacity of the neurological departments to match the potential extension of the treatment will take several years. It is hardly likely that the departments will be able to offer the treatment for all patients within the target group at once. Having to set priorities among patients with a serious, progressive disease will indeed be an ethical problem.
- ❖ There are already too few neurological specialists at present. Extending the treatment to more patients with sclerosis might result in fewer specialists being available for attending to patients suffering from other neurological diseases, which have also been targeted for special initiatives.
- ❖ It is estimated that, to a limited extent, the increase in the activity of the neurological departments may be offset by a drop in hospital admission on account of the interferon beta treatment. The therapeutic effect beyond 3 years has not yet been established.

Conclusion

It can be concluded that this issue involves partly a new treatment which does not cure the disease, but which has a moderate effect on the progress of the disease, partly a group of patients which, owing to the serious and progressive nature of the disease, has a strong desire for being able to inhibit the progress of the disease. At the same time, the treatment is unquestionably extremely expensive, and thus the county authorities will be facing considerable costs. A potential introduction of the treatment for patients with secondary progressive MS would, in particular at the beginning, put increased pressure on the departments and thus the clinicians who provide the treatment. This might in turn have an adverse impact on other neurological patients.

The committee wishes to make the following recommendations:

- ❖ If the county authorities decide to offer interferon beta treatment for patients with secondary progressive MS, this should be done in accordance with the guidelines set out in the recommended reference programme.
- ❖ When widening the range of patients being offered the treatment it becomes necessary for each individual county

within a short time to assess its capacity problems and the possible consequences for other neurological patients.

- ❖ If treatment is implemented, it is also essential to continue registration with the national Sclerosebehandlingsregister at Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital.
- ❖ Any extension of the treatment should be managed by the neurological departments which are today attending to the treatment of relapsing MS.
- ❖ As the way in which patients with sclerosis perceive their disease is not only related to the slowly progressing physical impairment, but also to problems related to the tackling of other personal problems, the clinical effect parameters should be complemented by a patient-questionnaire study.
- ❖ As patients with secondary progressive sclerosis also experience an improvement in their quality of life at the existing level of treatment, e.g. through long-term rehabilitation programmes, it would be appropriate to compare the effect on the quality of life of different alternative methods of treatment.

1

Introduktion

Lægemidlet Betaferon (interferon beta-1b) blev registreret i EU-regi ultimo 1995 til behandling af patienter med sklerose i den attackvise fase, og i begyndelsen af 1996 blev lægemidlet markedsført i Danmark. Til belysning af konsekvenserne af at tilbyde den nye behandling, havde Sundhedsstyrelsens daværende “Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering” i slutningen af 1995 nedsat “Udvalget om beta-interferon”. I januar 1996 forelå udvalgets rapport “ β -interferon-behandling af patienter med dissemineret sklerose” (1). Denne indeholdt en medicinsk teknologivurdering (MTV) samt et vejledende referenceprogram for beta-interferon-behandling af patienter med sklerose i den attackvise fase.

I efteråret 1998 stod det klart, at lægemidlet Betaferon sandsynligvis ville få EU’s “Lægemiddelagenturs” godkendelse til et bredere anvendelsesområde – behandlingen af sekundær progressiv DS. Det var oplagt, at der – i lighed med 1996 – var behov for en udredning af, hvad et udvidet behandlingstilbud for beta-interferon-behandlingen ville betyde for den pågældende patientgruppe og sundhedsvæsenet. I september 1998 nedsatte MTV-instituttet derfor “Udvalget vedrørende MTV på baggrund af udvidet behandlingsindikation for beta-interferon”. Udvalgets opgave var at udarbejde en MTV på området, der skulle foreligge tæt på tidspunktet for registreringen af præparatet i EU.

- ❖ MTV’ens primære formål var at kvalificere grundlaget for en amtspolitisk beslutning om, hvorvidt behandling med beta-interferon bør tilbydes patienter med sekundær progressiv DS.

Som afsæt for MTV-arbejdet om beta-interferon-behandling ved sekundær progressiv DS var det relevant også at foretage en opfølgning på resultaterne og erfaringerne fra den hidtidige beta-interferon-behandling af attackvis DS. Endvidere var det hensigtsmæssigt, i tilknytning til MTV’en, at udarbejde retningslinier for beta-

interferon-behandlingen af den nye patientgruppe – med henblik på at sikre ensartet vejledning, såfremt behandlingen vil blive tilbudt.

1.1 UDVALGETS KOMMISSORIUM OG SAMMENSÆTNING

På baggrund af ovenstående betragtninger fik udvalget følgende kommissorium, omfattende tre hovedpunkter:

1. Med udgangspunkt i Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet udarbejdes en status over udviklingen i behandlingen i perioden fra 1996 frem til i dag. Statusoversigten skal indeholde en beskrivelse af følgende elementer:
 - ❖ Omfanget af behandlingen samt de opnåede resultater i form af bedrede sygdomsforløb
 - ❖ Det samlede ressourceforbrug og behandlingsomkostninger sat i relation til det økonomiske skøn i rapporten fra 1996
 - ❖ Oplysninger om producentens obligatoriske indberetning til EU (CPMP) og dette organs vurderinger af indberetningerne
 - ❖ Opfølgning på behandlingsforsøget vedrørende sammenligningen af Betaferon og Rebif. Behandlingsforsøget er blevet forrykket, således at projektet først afsluttes 1. november 1999. Der kan derfor ikke udarbejdes en endelig redegørelse over forsøget, men der laves en status over, hvorledes behandlingsforsøget har udviklet sig frem til dags dato
2. Gennemføre en medicinsk teknologivurdering, der beskriver konsekvenserne ved indførelse af beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS. MTV-gennemgangen skal omfatte følgende elementer:
 - ❖ **TEKNOLOGIEN**
 - om præparatet, virknings- og anvendelsesmåde, anvendelsesområde, effektivitet, risikovurdering og alternative teknologier
 - ❖ **PATIENTEN**
 - psykologiske forhold, sociale forhold, sundhedsstatus
 - ❖ **ORGANISATION**
 - struktur og personale

❖ ØKONOMI

- driftsøkonomi og samfundsøkonomi

3. Stille forslag om et vejledende referenceprogram for beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS.

MTV-instituttets chef, lic. med. Finn Børlum Kristensen har fungeret som formand for udvalget. Desuden indgik følgende i udvalget:

- ❖ Afdelingslæge *Jørgen Steen Andersen*
Sundhedsstyrelsen, 5. kontor
- ❖ Forskningsmedarbejder *Ulla Christensen*
Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi
- ❖ Professor, dr.med. *Jørgen Clausen*
Formand for Scleroseforeningen; Roskilde Universitet
- ❖ Kontorchef, overlæge *Jens Ersbøll*
Lægemiddelstyrelsen (Medicinsk afdeling)
- ❖ Overlæge *Hans Jacob Hansen*
Århus Kommunehospital; DMSG¹
- ❖ Fuldmægtig *Lise Holten*
Amtsrådsforeningen
- ❖ Sundhedsøkonom *Anne-Mette Janum*
DSI•Institut for Sundhedsvæsen
- ❖ Overlæge, dr.med. *Nils Koch-Henriksen*
Scleroseregistret og Sclerosebehandlingsregistret,
Rigshospitalet; Aalborg Sygehus Nord; DMSG¹
- ❖ Faggruppeleder, cand.pharm. *Karen Kolenda*
Lægemiddelstyrelsen (Medicintilskudsnævnet)
- ❖ Fuldmægtig *Mette Lange*
MTV-instituttet (udvalgssekretær)
- ❖ Forskningsleder, cand.stat. *Mette Madsen*
Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi
- ❖ Sundhedsfaglig direktør *Lone de Neergaard*
Hovedstadens Sygehusfællesskab
- ❖ Specialkonsulent *Helga Sigmund*
MTV-instituttet
- ❖ Direktør *Jes Søgaard*
DSI•Institut for Sundhedsvæsen

1) Dansk Multipel Sklerose Gruppe (DMSG)

- ❖ Professor, overlæge, dr.med. *Per Soelberg Sørensen* – Sundhedsstyrelsens sagkyndige i neurologi; Rigshospitalet; DMSG¹
- ❖ Overlæge, dr.med. *Peer Tfelt-Hansen*
Glostrup Sygehus; udpeget af Dansk Neurologisk Selskab.

Udvalget har afholdt 5 møder i perioden 30. september 1998 til 1. februar 1999.

1.2 OM RAPPORTEN – EN LÆSEVEJLEDNING

Rapporten er udarbejdet af et forfatterkollektiv, bestående af de forskellige udvalgsmedlemmer. De enkelte bidrag er blevet samlet og redigeret af MTV-instituttet i samspil med den øvrige gruppe.

Rapporten er opbygget i 2 indledende afsnit samt 4 kapitler med 13 uddybende bilag:

- ❖ Rapporten indledes med *MTV-instituttets resumé og anbefalinger*. Afsnittet er udarbejdet efter afsluttet udvalgsarbejde.
- ❖ Dernæst *sammenfatter udvalget* de væsentligste forhold og resultater samt oplister en række anbefalinger.
- ❖ I *første kapitel* beskrives udvalget og dets kommissorium. Herudover gives der en kort introduktion til MTV-begrebet, til sygdommen dissemineret sklerose og til behandlingsmulighederne. Kapitlet uddybes i bilag om sygdommen DS og om behandlingen i forskellige faser af sygdommen (bilag 1 - 2). En oversigt over de i udvalgsarbejdet anvendte metoder findes i bilag 13.
- ❖ *Andet kapitel* omfatter en status over viden og erfaring fra den hidtidige beta-interferon-behandling af patienter med attackvis DS. Dette kapitel uddybes ligeledes i bilagene 1 og 2 samt et bilag vedrørende registrering af patientbehandling (bilag 4). Kapitlet skal ses som en opfølgning på den i 1996 publicerede MTV om emnet.
- ❖ *Kapitel tre* belyser – i form af en MTV-gennemgang – relevante forhold vedrørende en fremtidig beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS. MTV'en omhandler teknologien, patienten, organisationen og økonomien og bygger på alle bilag, der er anført under de 4 betegnelser (bilag 2-8).

1) Dansk Multipel Sklerose Gruppe (DMSG)

- ❖ *Kapitel fire* består af to vejledende referenceprogrammer for beta-interferon-behandling af DS. Det første er en revideret udgave af referenceprogrammet vedrørende attackvis DS fra 1996. Det andet referenceprogram er nyt og omhandler patientgruppen med sekundær progressiv DS. Der er desuden vedlagt kopier af registreringsskemaer ved start og kontrol af behandlingen ved sekundær progressiv DS (bilag 9-10), samt patientinformationsmateriale for attackvis og sekundær progressiv DS (bilag 11-12). Ved attackvis DS er der også her tale om en revision af det hidtil anvendte materiale.

Kun udvalgte referencer er anført afslutningsvis i kapitlerne mens hovedparten er tilknyttet de uddybende bilag.

Udvalgets nedsættelse, arbejde og ikke mindst tilblivelsen af rapporten har været underlagt en stram tidsplan. Rammen for udvalgets arbejde har fra starten været givet af de to tidspunkter, hvor en mulig EU-godkendelse af beta-interferon-behandling af sekundær progressiv DS kunne forudses, og hvor godkendelsen ville være gennemført – dvs. en periode på nogle få måneder.

Under disse betingelser har arbejdsgruppen valgt, med hensyn til form og struktur af rapporten at lægge sig tæt op af den første MTV-rapport om attackvis DS. Dette var hensigtsmæssigt, da der er tale om den samme type udvalgsarbejde, og fordi det i stor udstrækning er de samme forfattere, der har bidraget til begge rapporter. Udvalgsarbejdet har været koncentreret om sammenstilling og analyse af eksisterende og især ny tilkommen viden. På grund af den snævre tidsramme har det ikke været muligt inden for udvalgsarbejdets regi at udføre yderligere, supplerende dataindsamlinger og undersøgelser.

1.3 MTV-BEGREBET

En medicinsk teknologivurdering (MTV) er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætninger for og konsekvenser af at anvende medicinsk teknologi. Medicinsk teknologi skal forstås meget bredt og indbefatter følgende områder: udstyr/apparatur, lægemidler, undersøgelses-, behandlings-, og plejemetoder, metoder til rehabilitering, sundhedspædagogik og forebyggende sundhedsarbejde (2,3). MTV er relevant at anvende både i relation til nye og til eksisterende teknologier.

En MTV omfatter således en belysning og vurdering af en række områder, hvor brugen af medicinsk teknologi kan have betydning. Hovedområderne er: Teknologien, patienten, organisationen og økonomien. Da problemstillingen ofte er kompleks, vil mange forskellige faggrupper og andre interesseparter blive påvirket direkte eller indirekte af anvendelsen af den pågældende teknologi, og det er derfor vigtigt, at MTV'en gennemføres i en tværfaglig sammenhæng, dvs. at tilgangen skal være bred.

Første skridt for enhver vurdering skal være at fastlægge den evidens, dvs. den videnskabeligt funderede viden, der er om teknologiens effektivitet, og at afgøre om denne er veldokumenteret. Et andet vigtigt punkt er at belyse eventuelle alternative teknologier.

Når alle relevante forhold er blevet belyst foretages der en sammenfatning af delresultaterne, dvs. en syntese. Denne syntese resulterer i én eller flere konklusioner med eventuelle anbefalinger og angivelse af konsekvenser heraf. Vurderingen tilvejebringer således et relevant beslutningsgrundlag, der medvirker til, at sundhedsvæsenets indsats er klinisk og økonomisk effektiv, samtidig med at der tages højde for de patientmæssige og de organisatoriske aspekter.

MTV er relevant på alle beslutningsniveauer i sundhedsvæsenet, både som en bagvedliggende tankegang i de sundhedsfaglige og administrative hverdagsbeslutninger og som gennemarbejdede skriftlige analyser, der danner grundlag for større politiske beslutninger.

Den medicinske teknologivurdering bør ideelt gennemføres, inden der tages beslutninger om at anvende en teknologi i den daglige rutine. Vurderingen ligger derfor i rationel forlængelse af forskning og udvikling på vejen mod fastlæggelse af en politik. Herved kan fordele og ulemper belyses på et tidligt tidspunkt, så en hensigtsmæssig implementering af den ny viden kan planlægges. Dette er baggrunden for, at "Udvalget vedr. MTV på baggrund af udvidet behandlingsindikation for beta-interferon" har fundet det væsentligt at færdiggøre sin rapport tæt på tidspunktet for den endelige EU-godkendelse om anvendelse på udvidet indikation.

1.4 OM SYGDOMMEN OG BEHANDLINGSTILBUD

Dissemineret sklerose (DS), også kaldet multipel sklerose, er en relativ hyppig sygdom. I Danmark forekommer DS hos mere end 1/1000 indbyggere, og der er således omkring 6000 mennesker

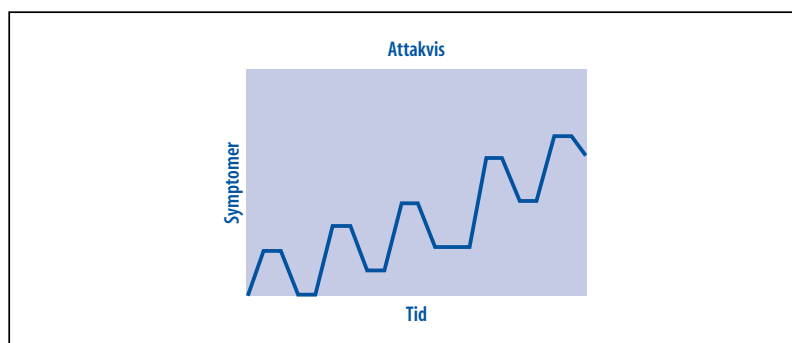
med DS i Danmark. Sygdommen er hyppigere hos kvinder end hos mænd og starter hyppigst i aldersklassen 20-40 år.

Årsagen til DS er ukendt, og sygdommen kan hverken forudses eller forebygges. Sygdommen er lokaliseret til den hvide substans i hjerne og rygmarg, hvor nervetrådene er omgivet af et isolerende fedtlag, der kaldes myelinskeden. Ved sygdomsangrebet ødelægges myelinskeden, der er nødvendig for, at nerven kan fungere normalt. Et område i hjernen, der er angrebet, kaldes et plaque, og symptomerne afhænger af, hvor i centralnervesystemet sygdomsangrebet sætter ind, og hvor mange nervetråde, der rammes.

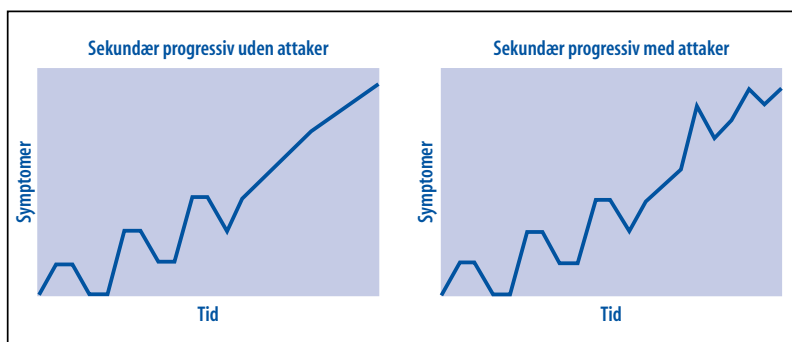
DS kan forløbe på mange måder, men kan opdeles efter om sygdomsaktiviteten viser sig i attacker (dvs. pludseligt indsættende symptomer, f.eks. føleforstyrrelser, lammelser eller synstab), med efterfølgende hel eller delvis remission (svind) af symptomerne, eller om sygdommen udvikler sig jævnt fremadskridende. Både de akutte, reversible (foranderlige) og de kroniske, irreversible skader i centralnervesystemet kan påvises ved MR-skanning. Ved en speciel kontrastteknik (gadolinium) kan man skelne i mellem akutte og kroniske forandringer.

På grundlag af sygdomsforløbet kan sklerosepatienter opdeles i forskellige hovedgrupper:

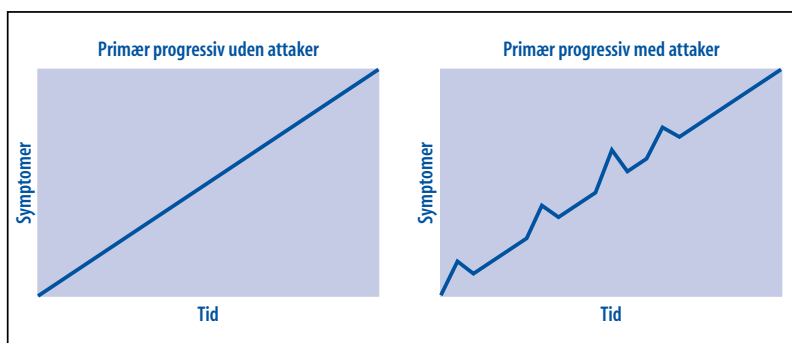
1. **Attakvis dissemineret sklerose:** Hos 80% starter sygdommen med attacker med hel eller delvis remission. En undergruppe af disse (ca. 20%) har et forløb med kun enkelte attacker med fuld remission og uden progredierende invaliditet. Denne form kaldes benign DS.



2. **Sekundær progressiv DS:** De fleste patienter med attackvis DS overgår i løbet af 5-15 år til et progressivt forløb med en jævn fremadskridende invaliditet. Nogle har herudover fortsat attacker med varierende remission. Denne gruppe udgør 60-70% af patienterne.



3. **Primær progressiv DS:** Denne form er domineret af jævnt fremadskridende invaliditet fra starten, oftest uden attacker. 10-15% har dette sygdomsforløb.



Den samlede patientpopulation udgøres af ca. 6000 skleroseramte i Danmark. Med den aktuelle viden om effekt af beta-interferon behandling vil det kun være en del af de skleroseramte, der kan forventes at have gavn af behandlingen. Omkring 10% af patienterne (600) har primær progressiv sklerose uden attacker. Disse vil ikke blive tilbudt behandling, da der aktuelt ikke er dokumentation for effekt ved denne sklerose-type, og beta-interferon er ikke registreret til behandling af primær progressiv DS. Ca. 20% af patienterne (1200) har et godartet forløb med lav sygdomsaktivitet. Disse patienter vil derfor aldrig have behov for behandling med

beta-interferon. Omkring 20% (1200 patienter) har et attackvist forløb med sygdomsaktivitet. Af disse 1200 er ca. 800 i behandling, eller har været i behandling, med beta-interferon. Omkring 50% af patienterne (3000) har sekundær progressiv DS. Hos 1/3 til halvdelen af disse patienter vil sygdommen være så vidt fremskreden, at de ud fra en lægelig vurdering ikke vil kunne profitere af behandlingen. Den resterende halvdel til 2/3 af patienterne (1500-2000) udgør den patientgruppe, der vil kunne få gavn af beta-interferon, såfremt behandlingstilbuddet udvides til at omfatte patienter med sekundær progressiv DS.

DS er, næst efter traumer, den hyppigste årsag til invaliditet hos yngre voksne, og den hyppigste årsag til plejehjemsbehov hos yngre. Sygdommen medfører ofte tab af arbejdsevne tidligt i forløbet og efterfølgende behov for hjælp og pleje.

Bedømmelse af behandlingseffekt ved DS vanskeliggøres af flere forhold:

- ❖ Stor spredning i sygdomsudviklingen med hensyn til sygdomsaktivitet og sygdoms-progression.
- ❖ Det er umuligt at forudsige forløbet hos den enkelte patient i det tidlige sygdomsforløb.
- ❖ Bedømmelse af behandlingseffekt på attacker og sygdoms-progression kræver stort patient-materiale og lang observationstid.
- ❖ Det er kun ny sygdomsaktivitet, der kan påvirkes ved behandling. Manifeste skader på centralnervesystemet (tab af myelindannende eller/og nerveceller) er ikke reversibel.

Behandlingstilbud til sklerose patienter

Der findes i dag 3 beta-interferon-præparater, der er markedsført i Danmark, og som anvendes i forbindelse med behandling af attackvis sklerose. *Betaferon* (betainterferon-1b), der produceres af det tyske medicinalfirma Schering, fik i november 1995 en fælles europæisk markedsføringstilladelse. *Avonex* (betainterferon-1a), der produceres af medicinalfirmaet Biogen, blev godkendt af FDA (Food and Drug Administration) i maj 1996 og i EU i marts 1997. Endelig fik medicinalfirmaet Serono godkendt sit produkt, *Rebif* (betainterferon-1a), i 1998. Behandlingsindikationen for de 3 præparater har frem til begyndelsen af 1999 været den samme, nemlig attackvis dissemineret sklerose.

Da beta-interferon-behandlingen af attackvis sklerose startede i Danmark i begyndelsen af 1996, var der således kun et præparat på markedet, nemlig Betaferon. Markedsføringen af de to øvrige præparater har ikke betydet en udvidelse af behandlingstilbuddet, men blot at der nu eksisterer nogle valgmuligheder, når en patient med attackvis sklerose skal sættes i behandling. For en nærmere gennemgang af disse præparater og deres behandlingseffekt henvises til afsnit 2.2, 3.1, bilag 1 samt bilag 2.

Udover disse 3 beta-interferon-præparater findes der en række medikamentelle symptombehandlingstilbud samt nogle ikke-medikamentelle behandlingstilbud.

I den tidlige fase af sygdommen er der som regel kun behov for behandling i forbindelse med akut opstået forværring i sygdommen, et såkaldt attack. Attakker kan behandles med binyrebarkhormon som tabletter eller i form af drop, hvis attacket har en vis sværhedsgrad. Dette afgøres af en neurologisk speciallæge.

Ved mere konstante symptomer, hvor patienternes EDSS-score ligger fra 4,0 og opefter, vil der ofte være behov for symptombehandling af forskellig art. (For en nærmere beskrivelse af EDSS henvises til bilag 7). Det drejer sig om medikamentel spasticitetsbehandling, herunder evt. også forsøgsvis behandling med elektrostimulation, endvidere medikamentel behandling for smerter, dels i forbindelse med spasticitet, men også ved neurogene smerter.

Ligeledes kan der blive tale om symptomatisk medikamentel behandling for koordinations-forstyrrelser, vandladningsforstyrrelser, tarmproblemer og seksuelle forstyrrelser. Disse behandlinger tilbydes dels hos egen læge, men for en dels vedkommende nok oftest efter konsultation hos neurolog.

Øvrige ikke-medikamentelle behandlingstilbud:

Psykologhjælp

Scleroseforeningen har gennem en længere årrække i alle amter haft psykologkonsulenter, der til foreningens medlemmer tilbyder assistance ved psykologiske problemer i forbindelse med sygdommen. Dette vil typisk være i den tidlige fase, hvor patienten lige har fået stillet diagnosen, men også senere ved accept af forskellige grader af handicaps. Psykologerne arbejder dels for patienterne individuelt, men er også igangsættere for selvhjælpsgrupper.

Socialrådgiver

Behov for socialrådgiverassistance kan ses i en lang række situationer, f.eks. når den skleroseramte har behov for hjælpemidler, der kræver ansøgning, har behov for ændringer af arbejdsmæssig status til fleksjob, deltidsjob eller ved ansøgning om pension. Endvidere kan der være komplicerede problemstillinger i forbindelse med ansøgning om handicapbil og boligændringer. Socialrådgiverassistancen har også gennem en årrække i nogen grad været ydet fra Scleroseforeningen i form af socialkonsulenter ansat i foreningens regi, men naturligvis ydes der fra kommunerne – ikke mindst i pensionssager – en arbejdsindsats inden for det sociale område.

Fysioterapi og ergoterapi

Alle patienter med diagnosen dissemineret sklerose kan i princippet henvises til vedligeholdelsesfysioterapi under gratisordningen. Dette sker oftest hos privatpraktiserende fysioterapeuter, men kan også for de hårdest angrebne skleroseramte evt. ske på lokale plejehjem med tilknyttet fysioterapeut, hvor patienterne kan have en slags dagpatientstatus. Ved specifikke problemstillinger som synke-, tale-, og/eller skriveproblemer kan der være behov for ergoterapeutassistance samt talepædagog. Scleroseforeningen kan ikke tilbyde denne hjælp, som dels må søges hos kommunal ergoterapeut, dels i hospitalsregi. Kommunikations- og informationsteknologi til patienter har i stigende grad været efterspurgt i de senere år.

Sclerosehospitalerne

Scleroseforeningen har siden omkring 1960 drevet to sclerosehospitalet, nemlig hospitalet i Haslev med plads til 42 patienter og Sclerosehospitalet i Ry med plads til 36 patienter. Her modtages efter lægehenvielse patienter i et tværfagligt regi til genoptræning i alle faser af sygdommen med ophold af varighed fra mellem tre og op til maksimalt 6-7 uger. Hospitalerne yder specielt intensiv fysioterapeutisk og ergoterapeutisk genoptræning, men der er også ansat neurologiske speciallæger, sygeplejersker med særlig interesse for sklerose, (herunder vandladningsproblemer hos sklerosepatienter), psykolog og socialkonsulent. Genoptræningen på sclerosehospitalet har været meget efterspurgt i de senere år, og ikke mindst på Sclerosehospitalet i Ry har man en lang venteliste, således at patienter, der tidligere har været indlagt på hospitalet, kun kan modtages med mellem 2 og 3 års mellemrum. Hospitalerne

har absolut ingen akutfunktion. Nyhenviste sklerosepatienter kan sædvanligvis modtages inden for et halvt år efter henvisningen.

REFERENCER TIL KAPITEL 1

1. Sundhedsstyrelsens Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering. β -interferon behandling af patienter med dessemneret sklerose. København: Sundhedsstyrelsen; 1996.
2. Sundhedsstyrelsens Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering. National Strategi for Medicinsk Teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen; 1996.
3. Report from the EUR-ASSESS Project. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;13:133-340.

2

Status vedr. udviklingen i behandlingen af attackvis sklerose

I dette kapitel gives en oversigt over dels omfanget af behandlingen af patienter med attackvis sklerose, dels de kliniske parametre for hele gruppen af betainterferon-behandlede i Danmark. Dernæst beskrives de opnåede behandlingsresultater, der er rapporteret i 4 store randomiserede multicenter undersøgelser med over 1.500 patienter fra centre i Europa og Nordamerika. Endvidere foretages en opgørelse af de samlede behandlingsomkostninger, og disse sættes i forhold til det skøn, der foreligger i den MTV-rapport, der blev udarbejdet i 1996 som følge af godkendelsen af beta-interferon-behandling af attackvis sklerose. Endelig beskrives i sidste afsnit resultatet af lægemiddelproducentens obligatoriske indberetning til EU.

2.1 OMFANGET AF BEHANDLINGEN SAMT KLINISKE PARAMETRE

Behandlingsomfang

Behandlingen med beta-interferon af patienter med attackvis dissemineret sklerose startede i første halvår af 1996. Behandlingen foretages i dag på 15 af Danmarks 18 neurologiske afdelinger. Dansk Multipel Sklerose Gruppe (DMSG) er ansvarlig for, at behandlingen finder sted på de vilkår, der blev fastsat i Sundhedsstyrelsens MTV-rapport '*β-Interferon behandling af patienter med dissemineret sklerose*', fra 1996 (1). DMSG, der består af en neurologisk overlæge eller afdelingslæge fra hver af de pågældende afdelinger, er formelt og juridisk en arbejdsgruppe under Dansk Selskab For Forskning i Multipel Sklerose.

I Sundhedsstyrelsens forord til MTV-rapporten fra 1996 blev det fastslået, at det i rapporten indeholdte referenceprogram måtte opfattes som fælles retningslinier for behandlingen med beta-interferon i Danmark, idet man måtte sikre sig, at behandlingen kom den patientgruppe, hvor der er dokumenteret effekt, til gavn, og at behandlingen måtte blive anvendt på en måde, der ville give øget viden om dette behandlingstilbud.

Til opfyldelse af dette blev der i referenceprogrammet opstillet følgende betingelser for behandlingen:

- ❖ Behandlingen kunne kun tilbydes personer, der havde attackvis DS, opfyldende Poser-kriterierne for klinisk sikker DS. Tilstanden mellem attackerne skulle være stabil uden progression. (For en nærmere beskrivelse af Poser-kriterierne henvises til bilag 9).
- ❖ Patienterne måtte maksimalt score 5,5 points på EDSS-skalaen (svarende til at kunne gå mindst 100 m uden hjælpemidler eller hvil). (For en nærmere beskrivelse af EDSS henvises til bilag 7).
- ❖ Patienterne skulle have igangværende sygdomsaktivitet, dokumenteret af mindst 2 sikre attacke inden for 2 år.
- ❖ For samtlige patienter i behandling skulle relevante kliniske og parakliniske data registreres i en central database.
- ❖ Patienterne skulle tilbydes deltagelse i en åben randomiseret undersøgelse til sammenligning mellem to typer beta-interferon i forskellig dosering, og protokollen for denne var en del af referenceprogrammet.

Ovennævnte danske behandlingsforsøg er en sammenlignende undersøgelse af effekten og tolerabiliteten af Betaferon 8 mio. enheder hver 2. dag og Rebif 6 mio. enheder én gang ugentligt hos patienter med attackvis DS. Behandlingsforsøget, der blev igangsat juni 1996 og forventes afsluttet 1. november 1999, er designet som en multicenter, kontrolleret, randomiseret sammenlignende undersøgelse. Ved behandlingens start i 1996 kunne patienter således vælge mellem at blive behandlet med Betaferon 8 mio. enheder hver 2. dag eller at indtræde i det nationale projekt og blive randomiseret til enten Betaferon i samme dosis eller Rebif 6 mio. enheder én gang ugentligt.

Siden er to nye beta-interferon-behandlinger blevet registreret: Avonex (beta-interferon 1a) 6 mio. enheder 1 gang ugentligt (1997) og Rebif (beta-interferon-1a) 6 mio. enheder 3 gange ugentligt (1998), men behandlingsindikationen har hidtil været den samme som ovenfor anført, og forekomsten af de to nye præparater har ikke betydet en udvidelse af behandlingstilbuddet, men blot nogle flere valgmuligheder, når en patient skal sættes i behandling. Betaferon og Rebif gives ved injektion under huden, mens Avonex gives ved injektion i en muskel.

Data beskrevet i tabel 2.1 og 2.2 er hentet fra Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet, der siden oktober 1996 har registreret samtlige behandlinger af patienter med attakvis sklerose. Registret omfatter 2 databaser: Den ene findes i selve Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet, den anden findes i Dansk Institut for Kliniske Epidemiologi (DIKE). For en nærmere beskrivelse af registret og de 2 databasers indhold henvises til bilag 4.

I tabel 2.1 er vist antal patienter i hvert sygehusamt, der medio november 1998 var eller havde været i behandling, samt antal prævalente patienter i det pågældende amt. Skemaet er individbaseret, idet hver person kun optræder 1 gang selvom vedkommende måske har startet behandling flere gange. Data stammer fra den primære indberetning til DIKE i forbindelse med tildeling af randomiserings- og behandlingsnummer. Som det fremgår, er der amterne imellem stor forskel på hvor stor en procentandel, der er i behandling. Det har ikke været muligt inden for den forholdsvis korte tidsfrist at belyse årsagerne til disse forskelle.

TABEL 2.1

Antal patienter i hvert amt, der medio november 1998 var eller havde været i behandling i forhold til antal DS patienter i det pågældende amt

Sygehusamt	Antal personer, der har påbegyndt behandling med beta-interferon	Antal DS patienter i amtet*	Antal behandlede i forhold til antal DS patienter (%)
H:S	86	576**	14,9
Københavns Amt	129	706	18,2
Frederiksborg Amt	35	379	9,2
Roskilde Amt	28	224	12,5
Vestsjællands Amt	53	350	15,1
Storstrøms Amt	26	273	9,5
Fyns Amt	86	604	14,2
Sønderjyllands Amt	29	263	11,0
Ribe Amt	29	216	13,4
Vejle Amt	23	411	5,6
Århus Amt	59	775	7,6
Ringkøbing Amt	11	317	3,5
Viborg Amt	53	311	17,0
Nordjyllands Amt	47	514	9,1
I alt	694	5.919	11,7

* Antal DS patienter pr. 1.1.1992. Kilde: Det Danske Scleroseregister.

** Heri er medregnet patienter med bopæl på Bornholm.

Tabel 2.2 viser måned for måned antal påbegyndte og antal afsluttede behandlinger med beta-interferon i Danmark siden foråret 1996 fordelt på de omtalte typer af behandling: (a) Projekt med Rebif; (b) projekt med Betaferon; (c) standardbehandling med Betaferon; (d) standardbehandling med Avonex; (e) Standardbehandling med Rebif. Skemaet er baseret på antallet af begivenheder, således at en patient, der tages ud af behandling og senere påny sættes i behandling, kommer til at figurere mere end ét sted på skemaet. Skemaet kan benyttes som udgangspunkt for beregninger af de samlede medicinudgifter, jf. afsnit 2.3. Nederst er for hver behandlingstype anført det samlede antal behandlingsstarter og behandlingsophør og det samlede antal patientmåneder under behandling. Skemaet løber til udgangen af juli 1998 og er baseret på case record forms (CRF), indsendt til Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet. Da disse indsamles hver 3. måned og inddateringen er lidt tidsforskudt, antages Sclerose-behandlingsregistrets databaser at være inkomplette for tiden efter 1. august 1998, hvorfor tabellen ikke kan føres frem til november 1998.

Behandlingen kom først rigtig i gang i juni 1996. I MTV-rapporten fra 1996, bilag 5, blev det skønnet, at der efter 1 år ville være 390 patienter i behandling og efter 2 år 690. Disse tal har vist sig knap at holde stik, idet der (jf. tabel 2.2) i juli 1997 var 358 patienter og i juli 1998 539 patienter i behandling.

Kliniske parametre for hele gruppen af beta-interferon-behandlede

Patientinklusionen frem til 1. august 1998 fremgår af tabel 2.2. Nedenstående resultater er baseret på disse patienter, dog således, at alt inddateret follow-up materiale frem til medio december 1998 er anvendt. Der er ikke tale om noget fast follow-up tidspunkt, idet analyserne er baseret på, hvad der 'tilfældigt' var nået at blive indtastet på det pågældende tidspunkt.

Resultater

På opfølgningstidspunktet var 644 patienter inddateret. Fordeling på køn, alder, sygdomsvarighed før behandlingen og EDSS før behandlingsstart fremgår af tabel 2.3.

TABEL 2.2
Månedsvise opgørelse af antal påbegyndte og antal afsluttede behandlinger fra marts 1996 til juli 1998 fordelt på behandlingstype

	Alle behandlinger			Rebif projekt 6 mio enh/uge			Betaferon			Betaferon projekt			Avonex standard			Rebif standard 6 mio enh.x3		
	Start	Stop	Pulje	Start	Stop	Pulje	Start	Stop	Pulje	Start	Stop	Pulje	Start	Stop	Pulje	Start	Stop	Pulje
1996																		
mar	5		5							5		5						
apr	2		7							2		7						
maj	4		11							4		11						
jun	13	1	23	1		1	2		2	10	1	20						
jul	14	1	36	3		4	2	1	3	9		29						
aug	24		60	10		14	8		11	6		35						
sep	48	1	107	20		34	16	1	26	12		47						
okt	52	4	155	13	2	45	19	1	44	20	1	66						
nov	36	2	189	16		61	8	1	51	12	1	77						
dec	31	3	217	9	1	69	15		66	7	2	82						
1997																		
jan	25	3	239	7		76	11	2	75	7	1	88						
feb	23	1	261	6		82	10	1	84	7		95						
mar	23	3	281	5		87	10	2	92	8	1	102						
apr	23	1	303	7		94	9	1	100	7		109						
maj	22		325	9		103	10		110	3		112						
jun	28	3	350	6		109	13	1	122	9	2	119						
jul	11	3	358	6		115	3	2	123	2	1	120						
aug	16	2	372	7	1	121	3		126	4	1	123	2		2			
sep	23	7	388	9	1	129	5	2	129	3	4	122	6		8			
okt	38	7	419	5	2	132	10	3	136	3	2	123	20		28			
nov	24	4	439	3	1	134	5	1	140	4	2	125	12		40			
dec	17	6	450	1	2	133			138	6	1	130	10	1	49			
1998																		
jan	21	9	462		2	131	1	2	137	4	4	130	16	1	64			
feb	19	7	474		2	129		2	135	7	2	135	12	1	75			
mar	11	4	481			129		1	134	6	3	138	5		80			
apr	19	8	492		1	128		1	133	9	4	143	10	2	88			
maj	25	13	504		3	125		2	131	9	4	148	9	4	93	7		7
jun	29	8	525		1	124		3	128	6	3	151	7	1	99	16		23
jul	18	4	539		1	123		1	127	2	1	152	5	1	103	11		34
Sum	644	105	8472	143	20	2432	160	33	2503	193	41	2744	114	11	729	34		64

TABEL 2.3
Beskrivelse af patienterne

Mænd	207	(32%)
Kvinder	439	(68%)
Gennemsnitsalder ved behandlingsstart	37,9 år	(14-67)
Sygdomsvarighed, gennemsnit ved behandlingsstart	7,23 år	(0-51)
EDSS, gennemsnit ved behandlingsstart	2,91	(0-6,5)
Skift til andet præparat	49/644	(7,6%)
Behandlingsophør	73/644	(11,3%)

Attakker: Patienterne havde tilsammen været behandlet i 255.835 dage svarende til 701 behandlingsår. I løbet af denne tid blev der registreret 563 attakker svarende til en gennemsnitlig attackhyppighed på 0,80 pr. patient pr. år.

Alvorlige attakker: Af de 563 attakker var 197 alvorlige med påvirkning af ADL-funktioner (ADL = “Activities of Daily Living”) svarende til 0,28 pr. patient pr. år.

Attakker behandlet med binyrebarkhormon: 158 af attakkerne blev behandlet med binyrebarkhormon (0,23 pr. patient pr. år).

Attakker medførende hospitalsindlæggelse: 172 af attakkerne medførte indlæggelse (0,25 indlæggelser pr. patient pr. år). Den samlede indlæggelsestid var 816 dage svarende til 1.16 indlæggelsesdag pr. patient pr. år. Den gennemsnitlige indlæggelsestid pr. indlæggelse var 4,74 dage.

Bivirkninger

De væsentligste bivirkninger er influenzaforførmelse, evt. med feber i timerne efter injektionerne. Hyppigheden af disse bivirkninger falder i løbet af nogle måneder, hvilket ses af tabel 2.4. Hudreaktioner i forbindelse med injektionerne er sjældnere, men udviser ikke samme markante tendens til at aftage med tiden. Depression har været rapporteret som en bivirkning. Kun få procent rapporterede om depressive symptomer, men tendensen var konstant gennem undersøgelsesperioden.

TABEL 2.4

Bivirkninger angivet i procent ramte efter behandlingsvarighed

Symptom	1 md	3 md	6 md	9 md	12md	15md	18md	21md	24md
Influenza	55,7	29,7	13,9	8,8	10,0	7,1	9,0	7,4	8,0
Feber	29,8	15,1	6,3	4,5	5,4	4,6	5,2	6,1	2,3
Hudreaktion	18,5	13,4	9,5	6,3	5,4	5,7	9,4	8,8	6,8
Depression	3,8	4,7	3,2	3,0	4,1	3,9	3,0	4,1	2,3
Andet	26,4	17,9	11,1	8,5	6,8	9,3	5,2	2,7	4,5

Ophør af behandlingen

I denne patientserie ophørte 122 patienter med behandlingen, jf. tabel 2.3 de to sidste rækker. Hos 39,5% af disse skete ophøret på

patientens initiativ, hos 8,1% alene på lægens initiativ, medens ophøret hos 28,2% skete på fælles initiativ af læge og patient. 59,7% af de 122 ophørte helt, medens der hos de 40,3% var tale om ophør p.g.a. behandlingsskift. Tabel 2.5 viser den procentiske fordeling af årsager til behandlingsophør.

TABEL 2.5

Procentisk fordeling af årsager til behandlingsophør eller behandlingsskift

Årsager til behandlingsophør	
Bivirkninger	38,7
'Treatment failure'	8,1
Progression	6,5
Samarbejdssvigt fra patientens side	3,2
Kunne ikke tolerere injektionerne	4,8
Graviditet	2,4
Ønske om graviditet	3,2
Ønske om anden beta-interferon-behandling	20,2
Andre årsager	7,3
Uoplyst	5,6

Kommentar

Analysen er som anført baseret på et endnu ufærdigt datasæt. Det endelige resultat kan afvige fra de præsenterede tal. Tidspunktet for dataafkortningen er valgt af hensyn til nærværende MTV.

I en datapræsentation som denne savnes sammenligning med ubehandlede, placebobehandlede eller mellem grupper af forskelligt behandlede, og det drejer sig således om en rent deskriptiv præsentation. Data demonstrerer imidlertid en overgrænse for, hvad der klinisk kan forventes af behandling af patienter med atakvis DS med beta-interferon i de givne doser inden for den givne behandlingsvarighed.

2.2 BEHANDLINGSRESULTATER FRA UDENLANDSKE UNDERSØGELSER

Kliniske gennemprøvnings

Effektivrurderingen hviler på 4 store randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbelt-blind multicenterundersøgelser gennemført med deltagelse af mere end 1500 patienter fra centre i Europa og Nordamerika. For en nærmere beskrivelse af resultaterne fra disse undersøgelser henvises til bilag 2.

PATIENTER

Patienter, der har indgået i undersøgelserne, er karakteriseret ved nedenstående kriterier:

- ❖ Patienter med klinisk sikker DS med attackvist sygdomsforløb.
- ❖ Ingen symptomforværring i mellem de enkelte attackker.
- ❖ Sygdomsaktivitet med flere attackker inden for de sidste 2-3 år forud for behandlingsstart.
- ❖ Moderat sværhedsgrad af symptomerne med bevaret gangfunktion ca. 100 m uden brug af hjælpemidler (score under 6,0 på Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) (EDSS).

PRÆPARATER

De præparater, der indgår i de fire randomiserede multicenterundersøgelser, er følgende:

- ❖ Interferon-beta-1a: Avonex (Biogen)
- ❖ Interferon-beta-1a: Rebif (Serono)
- ❖ Interferon-beta-1b: Betaferon (Schering).

Alle 3 præparater forhandles i Danmark.

BEHANDLINGSREGIMER

De kliniske undersøgelser omfatter:

- ❖ Enkeltdoser fra 22 µg (6 MIU) til 44 µg (12 MIU) interferon-beta-1a og fra 1,6 MIU til 8 MIU interferon-beta-1b.
- ❖ Administrationshyppighed fra 1 gang ugentligt til hver 2. dag.
- ❖ Administrationsmåde: subkutan eller intramuskulær injektion.
- ❖ Observationslængde fra 1 år til 5 år.

EFFEKTEN

Undersøgelserne viser, at der er en dosis-effekt sammenhæng, men at der for nogle effekt-parametre synes at være en maksimaldosis, hvor yderligere dosisøgning ikke giver øget effekt.

Når beta-interferon gives i sammenlignelige (ækvipotente) doser, er der ingen væsentlig forskel på effekten af de 3 præparater, der forhandles i Danmark. Undersøgelsesresultaterne viser sammenstemmende, at der for interventionsgruppen sammenlignet med placebogruppen ved anvendelse af den optimale dosis kan opnås:

- ❖ Reduktion af antallet af angreb på ca. 30%. Antal svære angreb reduceres med 40-50%.
- ❖ Reduktion af sværhedsgraden af angreb.
- ❖ Reduktion af behovet for behandling af angreb med binyrebarkhormon (intravenøs steroid) på ca. 50%.
- ❖ Reduktion af behovet for hospitalsindlæggelse i forbindelse med behandling af akutte angreb med 30-48%
- ❖ Reduktion af nye sygdomsangreb bedømt ved MR-skanning på ca. 70%.
- ❖ Reduktion af den samlede læsionsmængde i hjernen bedømt ved MR-skanning: ingen tilvækst under 2 års interferon-beta behandling; 20% tilvækst under 2 års placebo-behandling.
- ❖ Reduktion af udviklingen af permanente symptomer (invaliditet) bedømt ved EDSS-score.

Blandt andet pga., at sygdomsforløbet udvikler sig forskelligt fra patient til patient, og at det under alle omstændigheder er en fremadskridende sygdom, har det ikke været muligt at afgøre hvor stor en procentdel, der rent faktisk oplever en angbredduktion.

BIVIRKNINGER

Det har vist sig, at der kan optræde følgende bivirkninger ved behandlingen:

- ❖ Feber, kulderystelser, muskelsmerter og svedeture. Disse influenzalignende symptomer kan afdæmpes med paracetamol og svinder hos de fleste patienter i løbet af 3-6 måneder.
- ❖ Hudreaktioner af forskellig sværhedsgrad på indstiksstederne efter subkutan injektion og enkelte tilfælde med hudnekrose. Ingen hudreaktion efter intramuskulære injektioner.
- ❖ Laboratoriemæssigt findes let leukopeni (fald i antal hvide blodlegemer), let påvirkning af leverparametre og enkelte tilfælde med ændring af stofskiftehormoner.
- ❖ Den tendens til depression, der blev beskrevet i den første undersøgelse, har ikke kunnet bekræftes i efterfølgende undersøgelser af beta-interferon.
- ❖ Muligvis øget abortrisiko og risiko for fosterskade.

I klinisk kontrollerede forsøg optrådte uacceptable bivirkninger hos ca. 10% af de behandlede patienter.

ANTISTOFUDVIKLING

Neutraliserende antistoffer udvikles hos 20-40% af patienterne. Udviklingen sker i 90% af tilfældene inden for det første behandlingsår. Antistofdannelse forekommer hyppigere ved behandling med interferon-beta-1b (dvs. Betaferon) end ved behandling med interferon-beta-1a (dvs. Avonex og Rebif). Hos nogle patienter er antistofdannelsen forbundet med tab af behandlingseffekt. Spørgsmålet om betydning af antistofdannelsen under behandling med beta-interferon er ikke fuldt klarlagt, og hos nogle patienter, der udvikler antistoffer, forsvinder disse igen trods vedvarende behandling med beta-interferon.

Erfaringer fra klinisk praksis

Mere end 100.000 patienter verden over er eller har været i behandling med beta-interferon, og mange patienter har været fulgt i mere end 5 år, enkelte i op mod 10 år. I mange lande er behandlingstilbuddet udvidet til andre patienter med attackvis DS end anført ovenfor. Effekten af behandlingen på attackfrekvens og MR-skanning er vedvarende, bivirkninger er hos de fleste enten forbigående eller tolerable. I Skandinavien synes mindre end 10% at ophøre med behandlingen på grund af bivirkninger. Der er ikke konstateret alvorligere langtidsbivirkninger inden for en 5-årig tidshorisont.

Alternative teknologier

Nedenstående præparater har vist effekt ved attackvis sklerose i kliniske kontrollerede undersøgelser.

- ❖ Ved akutte attacker behandles med intravenøs steroid. Denne behandling forkorter varigheden af et attack, men ændrer ikke sygdomsforløbet. Steroidbehandling er et supplement til behandling med beta-interferon.
- ❖ Glatiramer acetat (Copolymer-1) blokerer og hæmmer specifikt immunaktive celler. Behandlingen reducerer hyppigheden af akutte attacker og muligvis også sygdomsprogressionen. Virkningen på sygdomsaktiviteten bedømt ved MR-skanning kendes ikke. Bivirkningerne er få og reversible. Administreres som daglige subkutane indsprøjtninger. Glat-

iramer acetat er registreret i Israel og USA under navnet Copaxone. Copaxone forventes registreret i Danmark i 1999 og vil da være et alternativ som standardbehandling til beta-interferon. Prisen forventes ifølge producenten Hoechst-Marion-Roussel at blive på niveau med beta-interferon-præperaterne.

- ❖ Intravenøs immunglobulin (IVIG) reducerer hyppigheden af sygdomsattakker, aktive læsioner bedømt ved MR-skanning og i nogen grad sygdomsprogressionen. Administreres som månedlige intravenøse injektioner (indsprøjtning i en blodåre). Dosis og behandlingseffekt er endnu ikke fuldt klarlagt, og behandling med IVIG er i øjeblikket ikke et alternativ som standardbehandling til attackvis DS.
- ❖ Immunosuppressiv behandling med f.eks. azatioprin, cyklofosfamid eller mitoxantrone virker i nogen grad hæmmende på attakker. Behandlingerne har en del bivirkninger (kvalme, opkastninger, mavesmerter, påvirkning af kønsceller, lever og knoglemarv), og regelmæssig blodprøvekontrol er nødvendig. Bivirkninger er reversible, men undtagelse af påvirkning af kønscellerne. På grund af bivirkningerne kan immunosuppressiv behandling ikke anbefales som standardbehandling ved attackvis DS.

Konklusion

Beta-interferon har ved behandling af attackvis DS en moderat hæmmende effekt på sygdoms-aktivitet og sygdomsprogression. Bivirkningerne er hos de fleste patienter tolerable, og alvorlige langtidsbivirkninger er ikke observeret. Ingen andre behandlinger er ligeså farmakodynamisk fordelagtige, og beta-interferon er således førstevalgspræparat til behandling af attackvis dissemineret sklerose. Når glatiramer acetat registreres, vil denne behandling være et behandlingsalternativ til beta-interferon, men prisen vil ifølge producenten formentlig blive den samme.

2.3 OPGØRELSE AF DE SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER SAT I FORHOLD TIL SKØNNET FRA 1996

I MTV-rapporten fra 1996 (1) blev der foretaget skøn over omkostninger og besparelser ved at behandle patienter med attackvis DS med beta-interferon. I dette afsnit foretages en opgørelse over det faktiske ressourceforbrug til behandling af patienter med atta-

kvis DS frem til 1. august 1998. Hvor det har været muligt, er skøn fra 1996 blevet erstattet af faktiske oplysninger. Visse steder har det dog stadig været nødvendigt at anvende kvalificerede skøn.

Omkostninger til medicin

644 patienter med attakvis dissemineret sklerose er påbegyndt behandling med beta-interferon fra 1. marts 1996 til 1. august 1998¹, jf. tabel 2.2.

Der er fem typer behandling:

- a) Projektbehandling med Rebif 22 µg (= 6 mio. enheder) 1 gang ugentligt (frem til maj 1998 kr. 3700/måned; efter registrering af Rebif i maj 1998 kr. 2686/måned).
- b) Projektbehandling med Betaferon 8 mio. enheder hver 2. dag (kr. 7607/måned).
- c) Standardbehandling med Betaferon 8 mio. enheder hver 2. dag (kr. 7607/måned).
- d) Standardbehandling med Avonex 6 mio. enheder 1 gang ugentligt (kr. 7972/måned).
- e) Standardbehandling med Rebif 22 µg 3 gange ugentligt (kr. 8058/måned).

Af tabel 2.2 ses, at 143 patienter er påbegyndt behandlingsform a), 160 patienter er påbegyndt behandling b), 193 er påbegyndt behandlingsform c), 114 behandlingsform d) og endelig er 34 patienter begyndt behandlingsform e).

Omkostningerne til medicinen har beløbet sig til i alt knap 55 mio. kr. fra 1. marts 1996 til 1. august 1998. Dette svarer til i gennemsnit ca. 1.9 mio. kr. pr. måned. Andelen af patienter, der er ophørt med behandling i denne periode har været på 16,3 % (105/644).

Omkostninger i hospitalssektoren

Ved behandlingens start anvendtes 2-3 speciallægetimer og tilsvarende sygeplejersketimer (i beregningen er 2,5 time anvendt).

Patienterne blev kontrolleret hver 3. måned. Ved disse kontrolbesøg anvendtes 1,5 speciallægetime og 2,5 sygeplejersketime (inkl. journal- og registreringsarbejde samt ekstra telefonkontak-

1 En patient, der er udtrådt af behandlingen, men som senere sættes i behandling igen, vil tælle 2 gange.

ter). Timesatsen for en speciallægetime og en sygeplejersketime var hhv. 280 kr./time og 137 kr./time. Disse timesatser var bruttolønninger². De ansvarlige læger har vurderet, at der ved disse kontrolbesøg anvendtes 20 minutters sekretærtid. Sekretærlønnen er arbitrært sat til 125 kr./time. Ved hvert kontrolbesøg blev der foretaget en laboratorieundersøgelse. Prisen på en laboratorieundersøgelse er skønsmæssigt sat til 500 kr.³. Der er i alt registreret 72 ekstra kontrolbesøg. Der blev målt for forekomst af antistoffer efter 0, 3, 6, 12, 18 og 24 måneder. Prisen pr. analyse er 750 kr. Ca. 135 patienter har fået foretaget initial skanning. Efter protokollen skulle de skannes igen efter 12 og 24 måneder. Det er antaget, at halvdelen af disse patienter er blevet skannet 2 gange. Prisen for en skanning er skønsmæssigt sat til 4.000 kr.⁴.

TABEL 2.6

Medicin-, hospitals- og registreringsudgifter for perioden marts 1996 til august 1998

Udgifter	Kroner
Medicin (Beta-interferon)	54.862.421
Start – speciallægetimer	450.800
Start – sygeplejersketimer	220.570
Kontrol – speciallægetimer	1.318.800
Kontrol – sygeplejersketimer	1.075.450
Kontrol – sekretærtimer	130.938
Kontrol – laboratorieundersøgelse	1.570.000
Ekstra kontrolbesøg (i alt)	93.900
MR-skanning	810.000
Antistof-måling	1.858.500
Central basisregistrering ¹	858.833
I alt	63.250.212

Note 1) For 1996 indeholder beløbet 1/3 af 434.000 plus engangsudgifter til 27.000 kr.

Tabel 2.6 viser, at udgiften til behandling med beta-interferon har beløbet sig til godt 63 mio. kr. for hele perioden.

Udgiften til forbrug af speciallæge-, sygeplejerske- og sekretærtimer er opgjort ud fra den antagelse, at et forbrug på 2,5 timer

2 Begge satser blev beregnet ud fra bruttolønninger (1996) på Rigshospitalet for henholdsvis afdelingslæger og sygeplejeassistenter.

3 Prisen på en laboratorieundersøgelse varierer fra sted til sted. I Ålborg koster den fx kun få hundrede kr. pr. kontrol.

4 Prisen på MR-skanning varierer. I Ålborg koster den 2500 kr., men hvis skanningen skal købes eksternt vil prisen være knap 5000 kr.

udløser en opnormering på 2,5 timer, der anvendes til konsultationer. Da man kun kan forvente, at speciallæger maksimalt har 20 direkte konsultationstimer pr. uge med patienterne pga. konferencer, administrativt arbejde, undervisning, kongresdeltagelse mv., burde man muligvis ved beregning af udgift til opnormering af speciallæger fordoble speciallægetaksten, hvis et ekstra timeforbrug menes at udløse en 100% opnormering. Dette ville betyde, at man i tabel 2.6 burde fordoble beløbene til forbrug af speciallægetimer. Dette er dog ikke gjort.

Udgifter til central basisregistrering og projektregistrering har beløbet sig til 434.000 kr. pr. år. Dette beløb dækker aflønning af en sekretær 20 t/uge, frikøb af neurolog 1 dag/uge, udgift til DIKE (primær registrering, se bilag 4), rejseudgifter, kontormateriel og EDB (opgradering af SPSS-statistikpakke).

Der er indsamlet oplysninger om bivirkninger, men der er ikke opgørelser over omfanget af sygedage, som disse bivirkninger har medført. Bivirkningerne er typisk svage og kræver højst behandling med håndkøbsmedicin. De belaster således ikke økonomien nævneværdigt.

Omkostninger ved patienter, der er ophørt med behandling, er ikke medtaget. Patienternes tidsforbrug og transportomkostninger er ligeledes ikke fastsat.

Tabel 2.7 viser en opgørelse, fra de enkelte neurologiske afdelinger, over omfanget af ekstra speciallægetid og sygeplejersketid og følgende opnormeringer i stillinger.

Tidsforbruget i tabel 2.7 er ikke søgt bearbejdet eller sammenholdt med tidsforbruget anvendt til beregning af tabel 2.6. Men tabel 2.7 antyder, at der er foretaget opnormeringer, der omtrent dækker det ekstra tidsforbrug, der er anvendt i forbindelse med behandling af sklerose patienter. Opnormeringen er sandsynligvis taget fra den tilstedeværende stab, og der er ikke ansat yderligere personale. Hvis dette er tilfældet, er tabel 2.6 en rimelig opgørelse over udgifterne til ekstra tidsforbrug. Hvis der er udbetalt overarbejds løn til disse faggrupper, er der ikke taget højde herfor, og udgiften er undervurderet.

TABEL 2.7**Opgørelse over ekstra forbrug af speciallæger og sygeplejersker samt opgørelse over evt. opnormering**

Afdeling	Ugentligt ekstraforbrug af speciallægetid	Ugentligt ekstraforbrug af sygeplejersketid	Opnormering af lægestaben	Opnormering af sygeplejerskestaben	Opnormering af sekretærstaben
H:S	15-20 timer	30 timer	1 afdelingslæge på ½ tid	1 sygeplejerske på ½ tid	
KAS Glostrup			1 afdelingslæge, 1 yngre læge	1 sygeplejerske	1 lægesekretær
Hillerød			1 overlæge	1 sygeplejerske	1 sekretær
Roskilde	ca. 8 timer	3,7 timer	0,2 speciallæge	0,1 sygeplejerske	0,2 sekretær
Holbæk	5 timer	18,5 timer	0,1 speciallæge	18,5 timer	
Slagelse	ca. 6 timer	ca. 6 timer	0,18 speciallæge	0,18 sygeplejerske	
Næstved	1 dag	20 timer	1 yngre læge	20 timer	
Odense	ca. 10 timer	20 timer		20 timers stilling	
Sønderborg	-	6,5 timer	-	nej	
Esbjerg	¼ arb. dag	¼ arb. dag	nej	0,35 sygeplejerske	0,42 sekretær
Århus	5-6 timer	5-6 timer	0	0	
Holstebro	3 timer	4 timer	0,15 R1 stilling	0,15 stilling	
Aalborg	8-10 timer	8-10 timer	opnormering svarende hertil	1 sygeplejerskedag	
Vejle	ca. 8 timer	ca. 8 timer	0,2 speciallæge	0,22 sygeplejerske	0,2 sekretær
Viborg	ca. 10 timer	ca. 8 timer	0,25 læge	0,22 sygeplejerske	0,05 sekretær

I tabel 2.8 er det beregnet, hvad det har kostet at behandle én sklerosepatient med beta-interferon (Betaferon) pr. år. År 1 er det år patienten påbegynder behandling. Efter 3 år i behandling forventes udgiften at være konstant, alt andet lige. Det ses, at præparatprisen udgør den største del af udgifterne. Hvor behandling med beta-interferon-1a (Rebif) i lav dosis har været anvendt, har udgiften været 44.400 kr. lavere om året.

TABEL 2.8**Gennemsnitlige udgifter pr. år i forbindelse med behandling af én patient med attakvis DS**

Udgifter	År 1	År 2	År 3
Beta-interferon	91.284	91.284	91.284
Start – speciallæge + sygeplejersketimer	1.043		
Kontrol – speciallægetimer	1.680	1.680	840
Kontrol – sygeplejersketimer	1.370	1.370	685
Kontrol – sekretærtimer	167	167	83
Kontrol – laboratorium	2.000	2.000	1.000
Ekstra kontrolbesøg ¹	164		
Antistof måling	2.250	1.500	750
MR-skanning	946	946	946
I alt	100.904	98.947	95.588

Note: 1) Det er antaget, at det ekstra kontrolbesøg ligger det første år. Udgifter til central basisregistrering er ikke indregnet. Tabellen er baseret på 571 patienter.

Besparelser

Besparelser grundet reduceret attackfrekvens

Nedenstående beregning tager udgangspunkt i afsnit 2.1. Der var på opgørelsestidspunktet (1. november 1998) 644 patienter i behandling med beta-interferon.

Hos 644 selekterede, men ubehandlede danske patienter, vil der i løbet af et år forventes at opstå i gennemsnit 644 $\times$ 1,27 = 818 angreb. Antagelsen om en frekvens på 1,27 bygger på et Nordamerikansk studie publiceret af The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (3). Hos de 644 patienter i behandling med beta-interferon blev der i Danmark i alt registreret 563 angreb med en gennemsnitlig angrebhyppighed på 0,8 pr. patient pr. år. Det vil sige 517 angreb pr. år. Der undgås/spares således 301 angreb pr. år, hvis der til enhver tid er 644 patienter i behandling.

TABEL 2.9

Antal undgåede a

År	Antal behandlings år	Antal angreb u. behandling	Antal angreb m. behandling	Undgåede angreb
1996	67,5	85,7	54	31,7
1997	348,8	442,9	279	163,9
1998	289,8	368	231,8	136,2
I alt	706,1	896,6	564,8	331,8

Note: antallet af patienter i behandling er baseret på afsnit 2.1.

Af tabel 2.9 ses, at en angrebhyppighed på 1,27 for patienter uden behandling og 0,8 for patienter i behandling vil betyde, at der i forsøgsperioden er undgået i alt 332 angreb.

Af de 563 angreb førte 172 tilfælde (31%) til hospitalsindlæggelse med en gennemsnitlig indlæggelsestid på 4,74 dage. Hvis det tilsvarende antages, at 31% af de undgåede angreb ville føre til hospitalsindlæggelse, har man således sparet $(332 \times 0,31) \times 4,74 = 488$ sengedage. Ved en sengedagspris på 4000 kr. svarer det til en besparelse på i alt godt 1,9 mio. kr.

Det sparede antal sengedage er en nominel besparelse, der har været fordelt på alle neurologiske afdelinger i hele landet. Det er derfor ikke sandsynligt, at det har udløst nednormering i personale eller sengepladser. Der er således ikke tale om en kontant besparelse for hospitalet. Men i og med at DS patienter ikke er indlagt, vil andre patienter (fra venteliste) kunne behandles, overbe-

lægning mindskes, og der vil sandsynligvis være fordele for personale og patienter. Set snævert ud fra et sklerosesynspunkt, vil der dermed være en form for besparelse. Man kan derfor opfatte de sparede sengedage som en patient-benefit. På længere sigt vil dette besparelspotentiale muligvis blive brugt til normering af personale og antal senge på de neurologiske afdelinger.

Attakker behandles sædvanligvis med metylprednisolon intravenøst med kure á 3 g á kr. 400. I henhold til afsnit 2.1 førte 28% af attackerne til behandling. De undgåede attack betyder, at der er sparet 93 behandlinger med metylprednisolon, hvilket er en kontant besparelse på 1.200 kr. attack. Den samlede besparelse herved har været på 111.552 kr. på landsbasis.

Hvis man antager, at 1/5 af patienterne har erhvervsarbejde, og hvert attack skønsmæssigt medfører en måneds sygemelding⁵, er der sparet ca. 66 måneders sygemelding på landsbasis. Det er undladt at opgøre et evt. samfundsøkonomisk produktionstab herved, men den sociale udgift til sygedagpenge er af en størrelsesorden på i alt 699.070 kr. (265 ugers sygemelding á 2638 kr./uge) over hele perioden.

Udgifter og besparelser

TABEL 2.10

Udgifter og besparelser fra 1. marts 1996 – 1. august 1998

	Kroner
Ekstra udgifter til medicin (beta-interferon)	54.862.421
Yderligere udgifter i forbindelse med behandling med beta-interferon	7.528.958
Basisregistrering	858.833
I alt	63.250.212
Sparede medicinudgifter ¹	111.552
Sparede sygedage ¹	699.070
Sparede sengedage (potentiale) ¹	1.951.363
I alt	2.761.985
Forskel	60.488.227

Note: 1) Besparelserne er beregnet frem til 1. november 1998.

Med et forsigtigt skøn kan de samlede besparelser anslås til knap 3 mio. kr. Heri er indregnet knap 2 mio. kr. i sparet sengedage, hvilke nok ikke er en fuld kontant besparelse. Men selv om de spa-

5 Udenlandsk undersøgelse (3) regner med en måneds sygemelding grundet attack.

rede sengedage er indregnet, er der langt fra dette skøn for besparelsen til udligning af de direkte ekstraudgifter, som har været på en størrelse af godt 63 mio. kr. I udgifterne er indregnet, at ekstra tidsforbrug for speciallæger og sygeplejersker har udløst en opnormering, der svarer til tidsforbruget. Det er dog usikkert, hvordan disse udgifter har slået igennem.

Udskydelse af pensionsudbetalinger og besparelse i primærsektoren

Ovenstående opgørelse vedrører kun omkostninger og besparelser i den faktiske behandlings-periode. For at få et mere præcist billede af besparelsen bør man inddrage den besparelse, der vil være i form af udskydning af pensionsudbetalinger (hvis patienterne kan forblive længere tid på arbejdsmarkedet) samt besparelse i primær- og plejesektor som følge af, at behandlingen medfører, at sygdomsprogressionen forsinkes.

Den langsigtede virkning af fortsat behandling af patienter med attakvis dissemineret sklerose kendes ikke. Man kan derfor ikke udtale sig om mulige besparelser på pleje og behandling i primærsektoren. Det kan imidlertid med et vist forbehold antages – ud fra resultaterne af sekundær progressiv dissemineret sklerose-studiet (4) – at tidspunktet for plejhjemsbehov eller lignende udsættes i et tidsrum, der vil være af størrelsesordenen 1 år (måske længere, da patienter med attakvis dissemineret sklerose, der nærmer sig plejhjemsbehov, typisk vil have været i behandling i adskillige år længere end patienterne i sekundær progressiv dissemineret sklerose-studiet). Hvis det antages, at overlevelsen er tilsvarende forlænget, vil der ikke blive tale om besparelse på det samlede antal plejhjemsår, blot en udskydelse. Patienterne vil imidlertid være lidt ældre ved tidspunktet for plejhjemsanbringelse, og de vil derfor hurtigere blive indhentet af en aldersbetinget højere dødelighed. Desuden vil behandlingen i mange tilfælde være ophørt, når patienten når frem til dette stadium (se bilag 8), eller virkningen af behandlingen vil måske være aftaget. Det kan således ikke udelukkes, at beta-interferon-behandlingen med tiden vil medføre en vis reduktion af forbruget af plejhjemstid ved dissemineret sklerose, men størrelsen heraf kan ikke vurderes på nuværende tidspunkt. Ligeledes er der ikke tilstrækkelig dokumentation til at kunne beregne en besparelse grundet udskydelse af pensionsudbetalinger.

Livskvalitet

Den væsentligste gevinst ved behandlingen er den enkelte patients livskvalitet. Forbedringen af denne kan ligge i, at man som patient oplever færre attakker (der altid opleves som ubehagelig påmindelse om den kroniske sygdom, og hvad der måske er i vente), at man måske har udsigt til lidt flere år som erhvervsmæssigt, socialt, familiemæssigt eller personligt aktiv, og at man har bevidstheden om at modtage den i øjeblikket bedst mulige behandling. Denne gevinst er ikke søgt kvantificeret eller værdisat.

Konklusion

Der er foretaget en udgiftsanalyse, som sammenfattende anslår, at behandling med beta-interferon samlet har beløbet sig til en udgift på godt 63 mio. kr. og en mere usikkert vurderet besparelse på knap 3 mio. kr. I MTV-rapporten fra 1996 skønnede man besparelser i en størrelsesorden 3-5 mio. kr. Disse bestod af ½ mio. kr. i sparede medicinudgifter, knap 1 mio. kr. i sparede sygedage og knap 1½ mio. kr. i forsinkede pensionsudbetalinger. I denne rapport opgøres besparelserne til knap 112.000 kr. i sparede medicinudgifter, 700.000 kr. i sparede sygedage og knap 2 mio. kr. i potentielt sparede sengedage. Som det ses, er det lidt forskellige ydelser, der indgår i opgørelserne. På omkostningssiden er det præparatprisen, der udgør den største omkostning. Behandling med Betaferon kostede godt 90.000 kr. årligt pr. patient, mens behandling med Rebif i lav dosis kostede 44.400 kr. pr år pr. patient. Fra maj 1998 er Rebif registreret i en anden mængde, som koster 95.000 kr. pr år, det vil sige, at udgiftsforskellen på præparaterne i dag er udlignet. Det billigere præparat (Rebif i projekt) betød, at udgifterne til medicin blev lavere i forhold til skønnene fra 1996. I 1996 skønnede man omkostningerne til 80 mio. kr. for 870 patienter i behandling. Det vil sige ca. 92.000 kr. pr. patient. I denne opgørelse er omkostningerne beregnet til 63 mio. kr. for behandling af 644 patienter, hvilket svarer til 99.000 kr. pr. patient. Der beregnes således en højere omkostning pr. patient på trods af, at præparatprisen for en del af patienterne har været lavere end antaget. Dette skyldes primært, at der i denne rapport er antaget, at omkostningerne til ekstra speciallæge- og sygeplejersketid har udløst en kontant udgift i form af opnormering af personale, hvor man i 1996 baserede beregningerne på 50% opnormering.

2.4 PRODUCENTENS OBLIGATORISKE INDBERETNING TIL EU OM BIVIRKNINGER

Betaferon (interferin-beta-1b)

Det påhviler indehaveren af en markedsføringstilladelse regelmæssigt at indsende oplysninger om de bivirkninger, der iagttages, efter at lægemidlet er blevet markedsført. For Betaferon er der i alt indsendt 5 sådanne rapporter. I de følgende er der redegjort for de vigtigste fund, herunder om sikkerhedsdata har haft konsekvenser for produktresuméets ordlyd.

Betaferon (r-hu-interferon beta-1b) fik en fælles europæisk markedsføringstilladelse 30. november 1995. I EU-Kommissionens beslutning blev det fastsat, at tilladelsen hvert år vil blive taget op til fornyet overvejelse. En række særlige forpligtelser blev pålagt indehaveren af markedsføringstilladelsen, idet man fandt, at der var usikkerhed om lægemidlets virkning på patienter med mere fremskreden dissemineret sklerose, usikkerhed om virkningvarighed ud over 5 år og usikkerhed om betydningen af den neutraliserende aktivitet i plasma, som sås med stigende hyppighed ved længerevarende behandling. Betaferon blev altså godkendt uden dokumentation for, at sygdommens naturhistorie på længere sigt ville blive ændret i gunstig retning. Myndighederne fandt dog, at en nedsættelse af hyppighed og sværhedsgrad af angreb, sammenholdt med lægemidlets bivirkninger, var et terapeutisk fremskridt, lige som der potentielt kunne være gunstige virkninger med en længere observationsperiode.

Hertil kommer den sædvanlige forpligtelse om halvårligt at informere den europæiske lægemiddelkomite om bivirkninger, der er iagttaget efter markedsføring. Der er ialt indsendt 5 sikkerhedsopdateringer, hvor de vigtigste fund er beskrevet her. Den første rapport afstedkom en ændring i produktresuméet, der beskrev mere alvorlige lokalreaktioner med nekrose på injektionsstedet. Den tredje rapport, som dækkede perioden 23.juli 1996-22.januar 1997, bevirkede de fleste af de ændringer, som findes i det nuværende produktresumé og indlægsseddel. Det drejede sig dels om hæmatologiske bivirkninger i form af trombocytopeni, som ikke sjældent var udtalt, leukopeni og anæmi, dels om forhøjede leverenzymen. Desuden blev hårtab, kvalme og opkastninger inkluderet i bivirkningsafsnittet. Endelig blev der efter den 5. rapport indføjet information om ændringer i thyroideafunktionen (både hypo- og hyper-thyroidisme).

Sammenfattende har 5 sikkerhedsopdateringer ikke ændret afgørende på forholdet *benefit/risk* for Betaferon. Ligeledes har de årlige vurderinger ikke givet anledning til at tilbagekalde markedsføringsstilladelsen. Set på verdensplan skønner man, at flere end 36.000 patienter har været eksponeret for lægemidlet. Fremover vil markedsføringsinde-haveren blive afkrævet årlige sikkerhedsopdateringer.

Avonex (interferon-beta-1a)

Lægemidlet blev godkendt af FDA (Food, and Drug Administration) i maj 1996 og i EU i marts 1997. Myndighederne har siden modtaget tre sikkerhedsopdateringer, senest den 26. september 1998. Doseringen af Avonex adskiller sig markant fra doseringen af Betaferon ved kun at skulle gives en gang ugentligt (30 µg = 6 mio IE). Kvalitativt er der næppe forskelle i bivirkningsspektrum for de to produkter, men dosering og doseringshyppighed kan spille en rolle for graden af bivirkninger.

Den første sikkerhedsopdatering medførte mindre ændringer i produktresuméets bivirknings-afsnit, idet der tidligt i behandlingsforløbet blev beskrevet episoder med synkope, forbigående lammelser og hypertonicitet stigende til muskelspasmer. Disse symptomer synes at forsvinde med stigende behandlingsvarighed. Endelig blev hårtab og menstruationsforstyrrelser tilføjet.

Den anden sikkerhedsopdatering ændrede heller ikke afgørende på opfattelsen af produktets sikkerhed. Den velkendte stigning i levertransaminaser kunne i meget sjældne tilfælde udvikle sig til en manifest parenkymatøs hepatitis, hvilket blev beskrevet. Tre tilfælde af thyroidea-lidelser (både hypo- og hyperthyroidisme) med tvivlsom relation til lægemidlet medførte en tilføjelse til produktresumet.

Ved den sidste opdatering skønnes det, at 47.750 patienter (37.555 fra USA og Canada og 10.195 patienter fra EU og andre lande) har været eksponeret for Avonex. I den forløbne periode er bivirkningsafsnittet udvidet med en række bivirkninger, som er velkendte for den behandlende neuromediciner: 1. konfusion, emotionelle svingninger og psykoseudvikling. 2. muskelsmerter. Nogle patienter udvikler perifere ødemer under behandlingen, og det overvejes at inkludere dette symptom som en bivirkning. Fire patienter, som udviklede kongestiv hjerteinsufficiens har medført en tilføjelse til afsnittet "forsigtighedsregler", hvor det nu foreslås, at

patienter med bestående hjertesygdom følges tæt for forværring i tilstanden under behandling med beta-interferon.

Sammenfattende har sikkerhedsopdateringen ikke ændret på risk/benefit forholdet for lægemidlet. På grund af de metodologiske svagheder ved bivirkningsrapportering kan der ikke opstilles sammenligning af hyppigheden for enkeltbivirkninger for Betaferon og Avonex.

Rebif (interferon-beta-1a)

Da Rebif først blev godkendt i 1998, foreligger der endnu ingen indberetninger til EU for dette lægemiddel.

REFERENCER TIL KAPITEL 2

1. Sundhedsstyrelsens Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering. β -interferon behandling af patienter med dissemineret sklerose. København: Sundhedsstyrelsen; 1996.
2. O. Nicolass. Comparison of Drug Treatments for Multiple Sclerosis. Ottawa: The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1998.
3. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-61.
4. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.

3

MTV-gennemgang vedr. sekundær progressiv sklerose

I dette kapitel gennemgås de 4 hovedelementer i medicinsk teknologivurdering – teknologien, patienten, organisationen og økonomien – i relation til beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv sklerose.

I afsnittet om teknologien beskrives resultaterne fra den netop offentliggjorte europæiske undersøgelse af beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv sklerose. Afsnittet er suppleret med et bilag (bilag 2).

Afsnittet om patienten omhandler helbredstilstand, psykologiske og sociale forhold samt etiske aspekter. Endelig lægges op til gennemførelse af en spørgeskemaundersøgelse. Afsnittet er suppleret med et bilag (bilag 6).

I afsnittet om organisationen belyses de struktur- og personalemæssige aspekter, herunder ændringer i aktiviteter og fagpersonalets opgaver.

Endelig beskrives i afsnittet om økonomien de parametre, der indgår i forskellige typer af økonomiske analyser, og udgifter og besparelser i løbet af de første 10 år ved en eventuel indførelse af behandling af patienter med sekundær progressiv sklerose anføres. Afsnittet er suppleret med et bilag (bilag 8).

3.1 TEKNOLOGIEN

Den progressive fase af sygdommen er betydelig vanskeligere at påvirke end den attackvise, og indtil nu har der ikke været noget lægemiddel, som uden væsentlige bivirkninger har kunnet påvirke sygdomsudviklingen. Der er imidlertid netop offentliggjort en europæiske undersøgelse af interferon-beta-1b ved sekundær progressiv dissemineret sklerose som viser, at sygdomsprogressionen også i denne fase kan påvirkes medikamentelt. I det følgende beskrives resultaterne fra denne undersøgelse.

Klinisk gennemprøvning

Interferon-beta-1b blev anvendt i en multicenter, dobbelt-blind

placebo-kontrolleret undersøgelse med parallelt gruppedesign. Undersøgelsen var planlagt med 36 måneders behandlingsperiode, men på baggrund af resultatet af en interimanalyse blev studiet afbrudt på et tidspunkt, da alle patienter havde gennemført 24 måneders behandling.

PATIENTER

Patienterne, der indgik i undersøgelsen, var karakteriseret ved følgende kriterier:

- ❖ Patienter med sekundær progressiv DS
- ❖ Gradvis forværring gennem mindst 6 måneder, uafhængigt af attacker
- ❖ Sygdomsaktivitet med mindst 2 attacker eller en forværring på 1 point eller mere på EDSS gennem de sidste 2 år
- ❖ EDSS-score mellem 3,0 og 6,5 inklusive.

PRÆPARAT

Det præparat, der blev anvendt, var interferon-beta-1b: Betaferon (Schering).

BEHANDLINGSREGIMER

- ❖ 718 patienter blev randomiseret: 360 til behandling med interferon-beta-1b 8 MIU hver 2. dag og 358 til behandling med placebo
- ❖ Patienterne blev behandlet fra 24 til 36 måneder.

EFFEKT MÅL

- ❖ Den primære effektparameter i undersøgelsen var tiden til forværring på mindst 1 point på EDSS (0,5 point hvis basis EDSS var 6,0 eller 6,5)
- ❖ Andre kliniske effektparametre: tiden til afhængighed af kørestol (EDSS $\geq 7,0$); antal og sværhedsgrad af attacker; tid til første attack
- ❖ MR-parametre: læsionsareal på optagelser (skanninger med gadolinium positive læsioner eller nye T2 læsioner) foretaget årligt; aktive skanninger hos en subgruppe på 125 patienter med månedlige MR-skanninger.

UNDERSØGELSENS GENNEMFØRELSE

- ❖ 57 patienter udgik af studiet (interferon-beta-1b: 26; placebo: 31)

- ❖ 130 patienter afbrød behandlingen, men blev fulgt regelmæssigt indtil undersøgelsens afslutning (interferon-beta-1b: 64; placebo: 66)
- ❖ Årsag til behandlingsophør: bivirkninger: 60 patienter (interferon-beta-1b: 45; placebo: 15); manglende effekt af behandlingen: 94 patienter (interferon-beta-1b: 31; placebo: 63).

EFFEKT

Ved en sammenligning mellem interventionsgruppen kontra placebo-gruppen viste undersøgelsen følgende resultater:

- ❖ Forsinkelse af forværring på ét trin på EDSS skalaen i interferon-beta-1b gruppen i forhold til placebo-gruppen i løbet af 24-36 måneder
- ❖ Signifikant forskel i antal af patienter med forværring: interferon-beta-1b: 38,9%; placebo: 49,8% ($p=0,0008$)
- ❖ Forsinkelse af tid til kørestolsbehov på 9 måneder i interferon-beta-1b gruppen i forhold til placebo-gruppen
- ❖ Reduktion på 32,1% af den del af patienterne, der blev kørestolsbundne i undersøgelsesperioden
- ❖ Ens behandlingseffekt hos patienter med attacker og patienter uden attacker
- ❖ Ens behandlingseffekt hos patienter med let til moderat disability og patienter med svær disability
- ❖ Reduktion af antallet af attacker på 30%
- ❖ Signifikant forskel i læsions volumen på MR-skanning (T2 vægtede skanninger): placebo-gruppe: 8% øgning; interferon-beta-1b gruppe: 5% fald ($p<0,001$)
- ❖ Reduktion af nye aktive læsioner på MR-skanning på 65%.

Blandt andet pga., at sygdomsforløbet udvikler sig forskelligt fra patient til patient, og at det under alle omstændigheder er en fremadskridende sygdom, har det ikke været muligt at afgøre hvor stor en procentdel, der rent faktisk oplever en attakreduktion.

BIVIRKNINGER

- ❖ Kendte bivirkninger som feber, kulderystelser og hudreaktioner i lighed med tidligere observerede bivirkninger af interferon-beta-1b

- ❖ Laboratoriemæssige ændringer med let påvirket leverparamter og fald i hvide blodlegemer som tidligere beskrevet
- ❖ Ingen overhyppighed af depression eller selvmord i interferon-beta-1b gruppen
- ❖ Forværring af spasticitet i tilslutning til injektionerne.

ANTISTOFUDVIKLING

- ❖ Neutraliserende antistoffer fandtes hos 100 patienter (27,8%)
- ❖ Af disse blev 37 på ny negative i undersøgelsens forløb
- ❖ Der påvist en signifikant nedsat terapeutisk effekt på attackfrekvensen hos patienter med neutraliserende antistoffer
- ❖ Ingen sikker nedsat effekt på sygdomsprogressionen hos patienter med neutraliserende antistoffer vurderet på det begrænsede patienttal, der udviklede neutraliserende antistoffer.

Alternative teknologier

- ❖ Immunosuppressiv behandling med azathioprin, methotrexat, cladribin, cyklofosfamid og cyclosporin har været anvendt til behandling af progressiv DS. Behandlingseffekten har været usikker, eller der har været så svære bivirkninger, at immunosuppressiv behandling ikke har vundet indpas som standardbehandling ved progressiv DS
- ❖ Immunmodulerende behandlinger, f.eks. intravenøs immunoglobulin G, plasmaferese eller total lymfoid bestråling, er kun anvendt i små undersøgelser af et meget lille antal patienter, og der findes således ingen større kontrollerede undersøgelser af langtidseffekten.

Opsummering

Interferon-beta-1b forsinkede sygdomsprogressionen 12 måneder i løbet af en behandlingsperiode på 2-3 år hos patienter med sekundær progressiv DS. Under behandling med interferon-beta-1b forværredes 22% færre patienter end under behandling med placebo. Den terapeutiske effekt var både til stede hos patienter med moderat disability og hos patienter med udtalt disability. Behandlingseffekten var identisk hos patienter med overlejlrede attack og patienter uden attack. Det vides ikke, om progressionshæmningen vil være mere udtalt ved længere behandlingsperioder,

eller om den vil være uændret. Bivirkningerne var tolerable for de fleste patienter. Der er i dag ingen behandlingsalternativer til interferon-beta-1b til behandling af sekundær progressiv DS.

3.2 PATIENTEN

Der foreligger ikke publicerede undersøgelser, som belyser behandlingen af sekundær progressiv sklerose med betainterferon ud fra et patientperspektiv. Det er således alene muligt at opliste forhold, som potentielt kan være af betydning for patienterne, ligesom værdisætningen af den forbedrede livskvalitet alene kan foretages indirekte.

Helbredstilstand og psykologiske forhold

Effekten af en medicinsk intervention opgøres og vurderes traditionelt alene på grundlag af klinisk baserede mål. De kliniske mål, som anvendes ved vurderingen af patienter med dissemineret sklerose, fokuserer overvejende på fysisk svækkelse, jf. bilag 7.

Skleroseramtes egen oplevelse af sygdommen og vurdering af deres helbredstilstand beror imidlertid ikke alene på den langsomt indsættende fysiske svækkelse, men tillige på problemer med at tackle forhold som uvished, en ændret krop, en ændret selvopfattelse, værdighedstab m.v., sygdommens betydning for forholdet til ægtefælle, børn og venner samt tilrettelæggelsen af dagligdagen, efterhånden som sygdommen udvikler sig.

Patienter med dissemineret sklerose lægger mindre vægt end klinikerne på de fysiske begrænsninger, som følger af sygdommen (1). Hertil kommer, at skleroseramte validerer deres helbredstilstand højere, end raske ville vurdere den. Endelig er der ikke en entydig sammenhæng mellem de skleroseramtes fysiske begrænsninger og deres selvvaluerede helbredstilstand. Dette forhold indikerer, at skleroseramte med sekundær progressiv sklerose, det vil sige patienter, som har haft sygdommen i omkring ti år, vægter undgåelse af attacker respektive udskydelse af tidspunkt for at blive kørestolsbunden anderledes end patienter med attackvis sklerose.

Evaluerings af beta-interferon-behandlingens effekt bør derfor ikke kun omfatte klinikernes opgørelse af de kliniske outcome-mål, men tillige de skleroseramtes egen vurdering af behandlingens betydning. Inddragelse af patienterne i evalueringen af beta-interferon vil ligeledes kunne skabe grundlag for en eksplicit værdisætning af de kliniske outcomemål (færre attacker, 1 års forskydning

af kørestolsbundethed) som vil kunne indgå i en cost-utility analyse.

Patienternes forventninger til behandlingen kan i sig selv medføre en forbedret livskvalitet. Omvendt kan skuffelsen, hvis forventningerne ikke indfries, medføre en tilsvarende eller større negativ påvirkning.

Der er et vist ubehag forbundet med brug af medicinen. Den skal injiceres hver anden dag/hver uge, og en del patienter vil ikke selv kunne tage den. Der kan forekomme irritation på injektionsstedet, ligesom medicinen kan give bivirkninger i form af influenzalignende symptomer og forværring af spasticitet. I det europæiske studie udgik 26% af patienterne af behandlingen, heraf halvdelen på grund af bivirkninger, dvs. 45 ud af de 360 beta-interferon-behandlede udgik på grund af bivirkninger.

Sociale forhold

Personer med sekundær progressiv DS er kun i begrænset omfang erhvervsaktive. Forsinkelsen af sygdommens progression og reduktionen i antallet af atakker har derfor primært betydning for patienternes dagligdag, herunder grad af selvhjulpethed/afhængighed af hjælp fra andre og opgaver i relation til ægtefælle/børn/venner/øvrige familie.

Etiske aspekter

Med den nuværende behandlingstilbud vil patienter med attackvis sklerose fortsætte behandlingen med beta-interferon, også efter at de er overgået til et progressivt forløb. I løbet af 5-10 år vil over halvdelen af de skleroseramte i behandling med beta-interferon således være patienter med sekundær progressiv sklerose, selvom behandlingstilbuddet ikke udvides. En udvidelse af behandlingstilbuddet berører derfor primært de ca. 1.500 patienter, der i dag har sekundær progressiv sklerose, og som forventes at ville tage imod behandlingstilbudet. Det vil således være et etisk problem, hvis behandlingsindikationen ikke udvides til også at omfatte disse patienter.

Behandlingen med beta-interferon er relativt kostbar. Da patienter med sekundær progressiv sklerose også oplever en forbedring af deres livskvalitet ved de nuværende behandlingstilbud, f.eks. længerevarende genoptræningsophold, ville det være hensigtsmæssigt at sammenligne effekten på livskvaliteten ved alter-

native behandlingstilbud. Der foreligger imidlertid ikke undersøgelsesresultater, som muliggør en sådan sammenligning.

Såfremt det besluttes at udvide behandlingstilbuddet for beta-interferon til også at omfatte patienter med sekundær progressiv DS, vil der skulle tages stilling til hvilke af disse patienter, som skal tilbydes behandlingen, idet der i øjeblikket ikke er tilstrækkelig behandlingskapacitet til at tilbyde alle patienter med sekundær progressiv DS behandling med betainterferon.

Spørgeskemaundersøgelse

Evaluerings af beta-interferon-behandlingens effekt bør ikke udelukkende baseres på klinikernes opgørelse af kliniske outcome-mål, men bør tillige omfatte de skleroseramtes egen vurdering af behandlingens betydning for deres livskvalitet. En dansk spørgeskemaundersøgelse blandt skleroseramte i behandling med beta-interferon vil kunne bidrage væsentlig, også internationalt, til belysning af behandlingen og dens effekt ud fra et patientperspektiv og vil endvidere kunne danne grundlag for en egentlig cost-utility analyse. Der bør derfor, uanset om behandlingstilbuddet udvides, snarest gennemføres en spørgeskemaundersøgelse omfattende alle patienter, der sættes i behandling over en periode på mindst 1 år. Undersøgelsen vil skulle gennemføres i et forskningsmiljø med erfaring i måling af livskvalitet. For en uddybning af emnet henvises til bilag 6.

3.3 ORGANISATIONEN

Struktur

Beta-interferon-behandling af DS patienter indenfor den oprindelige indikation anses ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning vedr. specialeplanlægning og lands-/landsdelsfunktioner i syghusvæsenet (3) som neurologisk basisfunktion og tilbydes i alle amter. Ses der bort fra specifikke epilepsi- og apopleksiklinikker, findes der i dag på landsplan 18 neurologiske afdelinger, fordelt på H:S og alle amterne excl. Bornholm, samt to Sclerosehospitalet. Beta-interferon-behandling af attackvis sklerose udføres ved 15 af disse afdelinger. Behandlingen styres via disse afdelingers ambulatorier.

En udvidelse af behandlingstilbuddet til sekundær progressiv DS vil sandsynligvis betyde, at behandlingen af den nye patientgruppe vil blive styret af de samme afdelinger. Opfattelsen er, at de neurologiske afdelinger bedst vil kunne sikre overholdelse af

korrekte indikationer og bedst vil kunne foretage den opfølgning, som især i de første år skønnes nødvendig af hensyn til en række uafklarede spørgsmål vedrørende behandlingen, f.eks. varighed af behandlingseffekten og betydningen af antistofdannelse.

En centralisering af behandlingen til færre specialeafdelinger vil ikke være relevant, såfremt der – i lighed med etableringen af behandlingen af attackvis DS – også her opnås tilslutning til fælles retningslinier for ordination og opfølgning. Ydermere taler en forventet stor initial tilvækst i patientgruppe (ca. 1500-2000 nye patienter, der skal lægges til de ca. 700 patienter, der hidtil fik beta-interferon-behandling) umiddelbart imod en centralisering.

Patienter med sekundær progressiv DS vil i mange tilfælde i forvejen være tilknyttet en neurologisk afdeling (dog kun for en årlig kontrol) eller blive visiteret fra praksissektoren, dvs. fra praktiserende læger eller speciallæger. Beta-interferon-behandlingen af den nye patientgruppe vil for de neurologiske afdelinger for det første medføre en øget anvendelse og udnyttelse af allerede eksisterende ydelser og arbejdsfunktioner – med øget tidsforbrug for de implicerede faggrupper på sygehuset til følge. For det andet vil patienternes mere fremskredne sygdomsstadie betyde, at patienterne i betydelig højere grad end ved attackvis DS vil kræve oplæring til injektion af beta-interferonen og/eller hjælp dertil fra især hjemmeplejen og fra pårørende. Derudover vil der være et øget behov for hjælp i forbindelse med transport til og fra sygehuset. For primærsektoren (og pårørende) vil der således være tale om øget belastning og nye funktioner.

Aktiviteter

Mere detaljeret vil aktivitetsøgningen vedrøre følgende trin i behandlingsforløbet:

- ❖ Vurdering af patienten mht. opfyldelse af kriterier for beta-interferon-behandlingen i ambulatoriet
- ❖ Forundersøgelser i ambulatoriet, omfattende røntgen- og laboratorieundersøgelser.
- ❖ Oplæring af patienten af en af afdelingens sygeplejersker samt første injektion
- ❖ Opfølgende injektioner hver anden dag i patientens hjem
- ❖ Kontrol på ambulatoriet to gange årligt (dog uden MR-scanning, som bruges ved attackvis DS), herunder scoring af patienterne i forhold til EDSS-skalaen.

- ❖ Måling af neutraliserende antistoffer to gange årligt (helst udført i et landsdækkende laboratorium)

Patienter der fravælger behandlingen, vil sandsynligvis kun belaste afdelingen med en enkelt årlig kontrol.

Som modvægt til aktivitetsøgningen regnes der med, at beta-interferon-behandlingen af sekundær progressiv DS vil kunne medføre færre indlæggelser. Antagelsen er begrundet i, at der er påvist en effekt på en 30%-reduktion af overlejlrede angreb ved denne forløbsform. På sigt forventes der endvidere en langsommere progression af sygdommen, dvs. en forsinkelse af de stadier af sygdommen, hvor behovet for personlig hjælp er væsentligt og dermed dyrt for samfundet. Langtidseffekten på progressionen er endnu ukendt.

Personale

På de neurologiske afdelingers ambulatorier vil den forventede stigning i antal patienter, der er i beta-interferon-behandling med en faktor 2 til 3 medføre et tilsvarende øget behov for speciallæge- og især sygeplejerskeressourcer, samt et øget behov for sekretærhjælp. Endelig vil der også være et klart større pladsbehov end hidtil.

Specielt i igangsætningsfasen vil der være behov for at få tilført eller frigjort personale. Behovet vil være størst på de neurologiske afdelinger, der ikke i forvejen tilbyder fast kontrol af kronisk progressiv DS. Hvorvidt personalebehovet dækkes ved opnormeringer eller omstruktureringer, afhænger bl.a. af kapacitets- og aktivitetsforholdene på den enkelte afdeling og det pågældende sygehus. Der er dog ikke sandsynligt, at alle patienter omgående vil efterspørge behandlingen. Det er på den anden side heller ikke sandsynligt, at afdelingerne omgående vil kunne tilbyde behandlingen til alle, der opfylder kriterierne for behandling.

Den nødvendige kapacitetstilpasningen må derfor forventes at strække sig over flere år. En komplicerende faktor er, at der allerede på nuværende tidspunkt – og formentligt også i de kommende år – er mangel på neurologiske speciallæger. Et udvidet behandlingstilbud til sklerosepatienter vil derfor kunne medføre, at speciallægebetjeningen af de øvrige neurologiske patienter vil blive reduceret, hvilket er i klar interesse modsætning til ønskerne om en øget neurologisk indsats ved f.eks. apopleksi og demens.

Disse kapacitetsproblemer kan udgøre en væsentlig behandlingsbegrænsende faktor. Problemet kan næppe løses ved at indtage flere ikke-speciallæger (hvilket allerede er rutine på flere afdelinger), idet mange neurologiske afdelinger i forvejen har for få lægelige ressourcer til rådighed til at klare de i forvejen pålagte opgaver. At indskrænke speciallægeindsatsen ved beta-interferon-behandlingen vil heller ikke være i overensstemmelse med de generelle krav om kvalitetssikring og ville medføre, at behandlingen i nogle tilfælde vil blive forlænget udover det hensigtsmæssige.

Ved den hidtidige behandlingsindikation attakvis sklerose har patienterne i udstrakt grad selv kunnet klare at tage injektionerne. Dette vil næppe være tilfældet ved den udvidede indikation – selvom en patient, der er fast kørestolsbruger, udmærket kan have god funktion af armene og stadig være i stand til at varetage væsentlige funktioner i dagligdagen. Indenfor primærsektoren vil der uden tvivl være behov for en øget hjemmesygeplejerske-indsats til injektionsgivning samt instruktion af og støtte til pårørende.

Den personalemæssige tilpasning vil kræve en vis oplæring i omgangen med den nye patientgruppe. Der vil dog ikke være tale om kvalifikationskrav, der ikke i forvejen er dækket ind af de implicerede faggruppers uddannelser.

Miljø

En udvidet beta-interferon-behandling forventes ikke at medføre øget risiko for arbejdsmiljø eller ydre miljø.

3.4 ØKONOMIEN

Den økonomiske del af en MTV opdeles ofte i en driftsøkonomisk og en samfundsøkonomisk komponent (4). Under driftsøkonomi beskrives konsekvenser for sundhedsvæsenets drift, her fortrinsvis sygehusvæsenet, herunder nødvendige investeringer eller omlægninger for en hensigtsmæssig implementering af teknologien. For en MTV, der som denne afdækker konsekvenser på nationalt niveau, vil den driftsøkonomiske komponent have en overordnet karakter. Driftsøkonomien kan beskrives mere detaljeret for det enkelte amt eller sygehus.

Samfundsøkonomi omfatter en beskrivelse af omkostninger på tværs af de forskellige sektorer ved indførelse af teknologien, således ikke kun sundhedsvæsenet, men tillige mulige ændringer for social og servicesektor og for patienternes økonomi. I nærværende

MTV beskrives udgifterne til selve medicinen, sygehusvæsenets personaleforbrug forbundet med den medicinske behandling samt undersøgelser. Hertil kommer udgifter til patienternes transport, udgifter i den primære sundhedssektor, m.v. Medicinens behandlingseffekt kan også resultere i et reduceret behov for såvel behandling som social støtte og forsørgelse. Derved kan et besparelspotentiale skønnes. Forskellen mellem beregnede omkostninger og besparelspotentiale er nettoomkostninger, og den samfundsøkonomiske analyse vil ofte men ikke nødvendigvis slutte af med at sætte nettoomkostninger i forhold til et eller andet kvantitativt udtryk for behandlingseffekten for patienterne. En sådan omkostningseffektanalyse er ikke gennemført her, da et sådan effektresultat ikke foreligger for de danske patienter. Det er gjort i en engelsk undersøgelse (5), hvis resultater citeres sidst i bilag 8. Formålet med denne del af den samfundsøkonomiske analyse er at sammenligne nettoomkostninger i forhold til behandlingseffekt for patienterne for den undersøgte teknologi i forhold til andre patientgrupper, andre behandlinger og teknologier.

I denne analyse er der foretaget en marginalbetragtning. Der er sondret mellem patienter, der behandles inden for det nuværende behandlingstilbud og patienter, der alene sættes i behandling ved en udvidelse af behandlingstilbuddet. Det er omkostningerne ved behandling af sidstnævnte gruppe, der udgør meromkostningen ved en udvidelse af behandlingstilbuddet.

Driftsøkonomi

Teknologien kræver ingen egentlige kapitalinvesteringer, men der må forventes behov for flere neurologiske speciallæger og sygeplejersker, hvilket vil påvirke udgifterne til uddannelses initiativer.

De direkte udgifter i forbindelse med behandlingen er tæt relateret til behandlingens pris. Aktuelt er behandlingsprisen 7.606 kr. pr. måned.

De løbende behandlingsomkostninger skal i lighed med anden hospitalsbehandling dækkes af amterne. Hvis der fra amtslig side tages beslutning om også at tilbyde beta-interferon til patienter med sekundær progressiv DS, må det forventes, at der bliver tale om et bredt behandlingstilbud og ikke kun i nogle udvalgte amter. Dermed vil der ikke være øgede krav til betaling amterne imellem. Ved behandling af patienter med sekundær progressiv DS vil der sandsynligvis forekomme øgede omkostninger i den primære sundhedstjeneste.

Samfundsøkonomi

Ved opgørelse af de totale omkostninger og besparelser ved behandlingen, bør man se på påvirkning af alle de områder (sektorer), der påvirkes ved udvidelse af behandlingstilbuddet. Nedenstående er oplistet de omkostninger, der er inddraget i denne MTV-rapport.

Sundhedssektoren

Der er indregnet indkøb og forbrug af præparatet beta-interferon. Tidsforbruget ved speciallæge- og sygeplejerskekonsultationer er inddraget. Omfanget af laboratorie- og antistofundersøgelser er søgt værdisat. Besparelsen ved at undgå hospitalsindlæggelser i forbindelse med attacker er tillige værdisat. Derudover er udgifter til central registrering og klinisk database inddraget og transportomkostninger i forbindelse med undersøgelser er søgt værdisat.

Primærsektor

I primærsektoren er det kun udgifter til hjemmesygepleje, der er inddraget. Det er vurderet, at en del af patienterne skal have hjælp til at give injektioner.

Patienter/socialsektor

Det er forsøgt at indarbejde en mulig besparelse i sygefraværet pga. færre attacker. Derudover er der beregnet en forskydning i pensionstidspunkt og plejhjemsbehov.

Nogle af omkostningsparametrene vil være påvirkelige, og omkostningernes størrelse kan dermed påvirkes:

- ❖ Patientgruppens størrelse (behandlingstilbud)
- ❖ Interval for konsultationer
- ❖ Interval for og omfang af laboratorieundersøgelser
- ❖ Registreringsomfang
- ❖ Omfang af hjemmesygepleje/genoptræning.

Skøn over de totale udgifter og besparelser (se bilag 8 tabel 14) viser, at de årlige udgifter ved den nuværende indikation vil stige fra knap 60 mio. kr. til knap 124 mio. kr i år 10. Besparelsen vil stige fra godt 1.4 mio. kr. til godt 3 mio. kr. Merudgiften ved at udvide indikationskriteriet vil de første 4 år stige fra 26 mio. kr. til knap 112 mio. kr. Efter år 4 vil udgiften falde successivt til 61.6 mio. kr.

i år 10. Besparelsen vil stige frem til år 4 fra 391.000 kr. til knap 1.8 mio. kr. Herefter den vil falde til knap 970.000 kr. i år 10. Afhængig af udviklingen i sygdomsprogression vil der sandsynligvis forekomme yderligere besparelser i form af færre pensionsudbetalinger og mindre behov for plejehjemspladser.

Det skønnes, at de årlige nettoomkostninger ved det nuværende behandlingstilbud i år 1, 5 og 10 vil udgøre hhv. 58 mio. kr., 96 mio. kr. og 124 mio. kr. Tilsvarende skønnes, at netto-*mer*-omkostningerne ved beslutning om udvidelse af behandlingstilbuddet vil komme til at ligge på omkring 26 mio. kr., 106 mio. kr. og 61 mio. kr. i hhv. år 1, 5 og 10. Der henvises til bilag 8 for detaljer vedrørende antagelser og delresultater.

For denne patientpopulation er der flere relevante effektparametre, hvis man ønsker at sætte omkostningerne i forhold til behandlingens effekt. Et af dem er at måle kvalitetsjusterede leveår (QALYer). Der eksisterer ikke nogen danske cost-effectiveness analyser af behandling med beta-interferon, men en engelsk undersøgelse viser, at omkostningen pr. kvalitetsjusterede leveår for patienter med attakvis DS ligger på omkring 8.5 mio. kr., hvilket er i den dyre ende (5). Ligeledes har man i en hollandsk undersøgelse (6) beregnet omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår ved en lunge-transplantation til 655.000 kr. /QALY. (Se bilag 8 for omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår for andre behandlinger)

Konklusion

Der er foretaget en foreløbig økonomisk analyse som sammenfattende anslår en udgift på knap 127 mio. kr. og en besparelse på ca. 3 mio. kr. i år 10 ved det eksisterende behandlingstilbud. Hvis det besluttet at udvide behandlingstilbuddet til at omfatte patienter med sekundær progressiv DS skønnes merudgiften at ligge på godt 61.5 mio. kr. og besparelsen på 970.000 kr. i år 10.

Merudgiften vil dog falde i årene herefter. Dette skyldes, at når puljen af patienter med sekundær progressiv DS på 1.500 med tiden har været igennem og har afsluttet behandlingen, vil der indstille sig en ligevægt, således at antallet af mer-behandlede patienter – under forudsætning af en tilgang på 40 pr. år og frafald på 15% pr. år – vil ligge stabilt på omkring 260. Denne ligevægt forventes at indtræde efter ca. 12-14 år, jf. bilag 5.

For danske patienter findes der ikke effektmål, der gør det muligt at foretage en cost-effekt-analyse, men engelske data viser,

at den økonomiske omkostning pr. behandlings effekt opgjort som kvalitetsjusterede leveår ligger i den **meget** høje ende. Ca. 8.5 mio. kr. pr. kvalitetsjusteret leveår ved attackvis behandling og angiveligt noget tilsvarende for sekundær progressive patienter.

REFERENCER TIL KAPITEL 3:

1. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perspective and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 1997;314:1580-3.
2. European Study Group on Interferon beta 1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
3. Sundhedsstyrelsen. Specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet. Vejledning. København: Sundhedsstyrelsen; 1996.
4. National Strategi for Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsens Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering, 1996.
5. Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technology Assessment* 1998;2(4).
6. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, Ten Vergert EM. Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998;113:124-30.

4

Vejledende referenceprogram

–for beta-interferon-behandling af patienter med attakvis og sekundær progressiv dissemineret sklerose

MTV-rapporten fra 1996 indeholdt et vejledende referenceprogram for behandling af patienter med attakvis DS. De neurologiske afdelinger har fulgt dette i deres behandling. På baggrund af den ny viden, der er opnået i den mellemliggende periode fra 1996 til 1998, har udvalget dels revideret referenceprogrammet for beta-interferon-behandlingen af patienter med attakvis DS, dels udarbejdet et referenceprogram for beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS.

Referenceprogrammerne er beskrevet nedenstående og omfatter herudover følgende bilag:

1. Registreringsskemaer vedr. sekundær progressiv DS (bilag 9 og 10)
2. Patientinformationer for hhv. attakvis og sekundær progressiv DS (bilag 11 og 12)

4.1 REVIDERET VEJLEDENDE REFERENCEPROGRAM FOR BETA-INTERFERON-BEHANDLING AF PATIENTER MED ATTAKVIS DS

Baggrundsforklaring

Der er registreret 3 beta-interferon præparater til behandling af attakvis DS:

- ❖ Interferon-beta-1b (Betaferon) i doseringen 8 MIU subkutan hver 2. dag
- ❖ Interferon-beta-1a (Avonex) 6 MIU intramuskulært 1 x ugentligt
- ❖ Interferon-beta-1a (Rebif) 6 MIU (22 µg) subkutan 3 x ugentligt.

Registrering

De tre præparater er i udleveringsgruppe BEGR, hvilket betyder, at det er sygehusbegrænsede præparater, som kun kan bruges på sygehuse, eller som ved selv-administration hos ambulante patienter skal udleveres af sygehuset til patienten.

Ordination

Diagnosticering og bedømmelse af opfyldelse af behandlingskriterier for attackvis DS og ordinationen af beta-interferon er et anliggende for speciallæger i neurologi.

Alle 3 beta-interferon præparater har dokumenteret effekt hos patienter med attackvis DS i form af reduceret attackfrekvens, -sværhedsgrad og -varighed samt forsinkelse af symptomprogressionen. Effekt og bivirkninger er principielt de samme for alle 3 præparater. Der er forskel i administrationsmåde og -hyppighed, og der er beskrevet mindre forskelle for forskellige effektmål og frekvens af bivirkninger.

Behandlingskriterier

Nedenstående behandlingskriterier er revideret på baggrund af ny viden om behandlingseffekten hos patienter med mere fremskreden DS.

Patienter med attackvis DS kan sættes i behandling med beta-interferon, såfremt de opfylder følgende behandlingskriterier:

- ❖ Patienter skal have klinisk sikker DS med attackvist sygdomsforløb
- ❖ Imellem de enkelte attacker skal tilstanden være stabil uden symptomforværring
- ❖ Sygdommen skal være aktiv med mindst 2 attacker inden for de sidste 2 år forud for behandlingens start
- ❖ Sygdommens sværhedsgrad må som hovedregel ikke overstige 6,5 på Kurtzkes Extended Disability Status Scale (EDSS)
- ❖ Der må ikke være kontraindikationer for behandlingen.

Klinisk database

Alle patienter, der sættes i behandling med beta-interferon for attackvis DS, registreres ved hjælp af et fælles registreringsskema (siden 1996). Informationerne samles i en landsdækkende klinisk database – Sclerosebehandlingsregistret, der ligger i Scleroseregistret på Rigshospitalet og i Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi.

Patientinformation

Alle patienter, der efter vurdering findes at opfylde behandlingskriterierne, informeres om behandlingens konsekvenser. Der anvendes en fælles patientinformation på samtlige DS neurologiske afdelinger.

Fælles patientinformation om behandling af attackvis DS findes i bilag 11.

Opfølgning under behandling

Behandling med beta-interferon opfølges med:

- ❖ Klinisk kontrol efter 3 og 6 måneder og derefter hver 6. måned
- ❖ Patienten ses af sygeplejerske efter 1 og 3 måneder og derefter hver 3. måned
- ❖ Laboratorieundersøgelser efter måned 1, 3, 6 og 12, og herefter hver 6. måned
- ❖ Undersøgelse for neutraliserende antistoffer hver 6. måned i de første 2 behandlingsår og herefter årligt
- ❖ Monitorering af attacker, der evalueres og registreres af den behandlende neurolog
- ❖ Behandling med intravenøs methylprednisolon ved behov
- ❖ Monitorering af bivirkninger
- ❖ Monitorering af sundhedsstatus.

En oversigt over anbefalede laboratorieprøver findes på sidst i kapitlet.

Behandlingsophør

Behandlingen ophører i følgende tilfælde:

- ❖ Efter patientens ønske
- ❖ Ved manglende compliance (f.eks. manglende fremmøde til kontrol, manglende undersøgelse af sikkerhedsparametre)
- ❖ Ved graviditet eller ønske om dette
- ❖ Hvis sygdomsprogressionen stiger i et sådant omfang, at patienten ikke længere skønnes at profitere af behandlingen. Dette vil typisk gælde patienter, der har nået en score på 7,5 eller derover på EDSS ved 2 på hinanden følgende kontroller med 6 måneders interval
- ❖ Ved persisterende toksicitet grad 3 eller 4 i henhold til WHO-kriterier
- ❖ Ved persisterende uacceptable bivirkninger
- ❖ Hvis læge eller patient skønner, at der er manglende effekt af behandlingen.

Opfølgning ved behandlingsophør

Ved behandlingsophør med beta-interferon bør patienten tilbydes fortsat opfølgning i ambulatoriet med årlige kontroller. Andre behandlingsmuligheder bør drøftes med patienten.

Fælles antistoflaboratorium

Analyse for forekomst af neutraliserende antistoffer udføres i et fælles referencelaboratorium.

4.2 VEJLEDENDE REFERENCEPROGRAM FOR BETA-INTERFERON-BEHANDLING AF PATIENTER MED SEKUNDÆR PROGRESSIV DS

Baggrundsforklaring

Ved referenceprogrammets implementering forventes det, at kun et beta-interferon præparat vil være registreret til klinisk brug ved sekundær progressiv DS, nemlig interferon-beta1-b (Betaferon).

Registrering

Beta-interferon er i udleveringsgruppe BEGR, hvilket betyder, at det er et sygehusbegrænset præparat, som kun kan bruges på sygehuse – eller som ved selvadministration hos ambulante patienter skal udlevers af sygehuset til patienten.

Ordination

Diagnosticering og bedømmelse af opfyldelse af behandlingskriterierne for sekundær progressiv DS og ordinationen af beta-interferon er et anliggende for speciallæger i neurologi.

Effekten af behandlingen er reduceret progressionshastighed af permanente symptomer samt en reduktion af attackfrekvens. Behandlingen forudsættes varetaget af læger, der har erfaring med behandling med beta-interferon.

Behandlingskriterier

Behandling af patienter med sekundær progressiv DS kan efter vurdering på neurologisk afdeling iværksættes, såfremt følgende behandlingskriterier opfyldes:

- ❖ Patienter skal have klinisk sikker DS i sekundær progressiv fase
- ❖ Ved sekundær progressiv fase forstås et sygdomsforløb, hvor patienten har haft et eller flere angreb og herudover har oplevet sygdomsprogression uafhængigt af angreb
- ❖ Sygdommen skal være i aktiv fase, dvs. at der skal have været forværring af symptomerne eller angreb inden for de forudgående 2 år, før behandlingen iværksættes
- ❖ Patienten skal ud fra en neurologisk vurdering kunne profitere af behandlingen, dvs. at det må antages, at yderligere progression vil medføre betydende forværring af patientens handicap
- ❖ Der må ikke være kontraindikationer for behandlingen.

Hos patienter med lang sygdomsvarighed kan det ofte være vanskeligt at klarlægge det tidlige sygdomsforløb og vurdere, om patienten er i den sekundære progressive fase. Patienterne vil dog oftest være i stand til at huske, om de på et eller andet tidspunkt har haft et eller flere angreb, ligesom de oftest vil kunne oplyse, om der, uafhængigt af angreb, har været symptomprogression. Sådanne patienter vil kunne klassificeres som værende i sekundær progressiv fase.

Patienter med alvorlige kroniske handicaps, som ikke findes at kunne profitere af en eventuel forsinkelse af yderligere sygdomsaktivitet, bør ikke sættes i behandling med beta-interferon. Sådanne overvejelser vil typisk være aktuelle hos patienter med EDSS på 7,5 eller derover.

Klinisk database

Alle patienter, der sættes i behandling med beta-interferon, registreres ved hjælp af et fælles registreringsskema. Informationerne samles i en landsdækkende klinisk database beliggende på Scleroseregistret/Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi.

Udkast til registreringsskemaer findes i bilag 9 og 10.

Patientinformation

Alle patienter, der efter vurdering findes at opfylde behandlingskriterierne, informeres om behandlingens konsekvenser. Der er udarbejdet en fælles patientinformation.

Udkast til patientinformation om behandling af sekundær progressiv DS findes i bilag 12.

Opfølgning under behandling

Behandling med interferon-beta-1b opfølges med:

- ❖ Klinisk kontrol efter 3 og 6 måneder og derefter hver 6. måned
- ❖ Patienten ses af sygeplejerske efter 1 og 3 måneder og derefter hver 3. måned
- ❖ Laboratorieundersøgelser efter måned 1, 3, 6 og 12, og herefter hver 6. måned
- ❖ Undersøgelse for neutraliserende antistoffer hver 6. måned i de første 2 behandlingsår, herefter årligt
- ❖ Monitorering af bivirkninger
- ❖ Monitorering af sundhedsstatus.

En oversigt over anbefalede laboratorieprøver findes sidst i kapitlet.

Behandlingsophør

Behandlingen ophører i følgende tilfælde:

- ❖ Efter patientens ønske
- ❖ Ved manglende compliance (f.eks. manglende fremmøde til kontrol, manglende undersøgelse af sikkerhedsparametre)
- ❖ Ved graviditet eller ønske om dette
- ❖ Hvis sygdomsprogressionen når et niveau, hvor patienten ikke findes at kunne profitere af en forsinkelse af yderligere sygdomsaktivitet. Dette vil typisk være aktuelt for patienter med EDSS på 7,5 eller derover
- ❖ Ved persisterende toksicitet grad 3 eller 4 i henhold til WHO-kriterier
- ❖ Ved persisterende uacceptable bivirkninger
- ❖ Hvis læge eller patient skønner, at der er manglende effekt af behandlingen.

Fælles antistoflaboratorium

Analyse for forekomst af neutraliserende antistoffer udføres i et fælles referencelaboratorium.

Liste over laboratorieprøver:

- ❖ Hæmoglobin
- ❖ Leucocyt- og differentialetælling, trombocytter
- ❖ Lever- og nyreprøve

BILAGSOVERSIGT

Om sygdommen

- Bilag 1 Hvad er dissemineret sklerose? 81
Af Per Soelberg Sørensen

Om teknologien

- Bilag 2 Medicinsk behandling af dissemineret sklerose
i de forskellige faser 89
Af Per Soelberg Sørensen
- Bilag 3 Lægemiddelregistrering i EU 114
Af Jens Ersbøll
- Bilag 4 Om specielle forhold vedr. registrering af patientbehandling 116
Af Nils Koch-Henriksen og Mette Madsen
- Bilag 5 Estimering af patienter med sekundær progressiv DS 119
Af Nils Koch-Henriksen

Om patienten

- Bilag 6 Behandling med beta-interferon udfra patientperspektiv 123
Af Ulla Christensen
- Bilag 7 Patienters funktionsniveau set i relation til
Kurtzkes expanded disability status scale – EDSS 127
Af Hans Jacob Hansen

Om økonomien

- Bilag 8 Vurdering af økonomiske konsekvenser af beta-interferon-
behandling af patienter med sekundær progressiv DS 130
Af Nils Koch-Henriksen, Anne-Mette Janum og Jes Søgaard

Om referenceprogrammet

- Bilag 9 Registreringsskema til beta-interferon-behandling
af sekundær progressiv DS – startskema 152
- Bilag 10 Registreringsskema til beta-interferon-behandling
af sekundær progressiv DS – kontrolskema 156
- Bilag 11 Patientinformation om beta-interferon-behandling
af attackvis dissemineret sklerose 157
Af Nils Koch-Henriksen og Per Soelberg Sørensen
- Bilag 12 Patientinformation om beta-interferon-behandling
af sekundær progressiv dissemineret sklerose 161
Af Nils Koch-Henriksen og Per Soelberg Sørensen

Om metoden

- Bilag 13 Redegørelse for anvendte metoder i forbindelse
med udvalgets arbejde 166

Om sygdommen

Bilag 1

Hvad er dissemineret sklerose?

Af Per Soelberg Sørensen

Dissemineret sklerose (eller multipel sklerose) er en sygdom, der angriber centralnervesystemet, som udgøres af hjernen og rygmarven. Sygdommen kan derfor ramme mange af de funktioner, der styres af hjernen og rygmarven f.eks. syn, muskelstyrke, koordination af bevægelser, følesansen, samt hukommelsesfunktioner og følelsesliv. Derimod angriber sygdommen ikke nerverne uden for centralnervesystemet, ligesom knogler, muskler, hjerte, lunger og andre indre organer er upåvirkede. Når dissemineret sklerose alligevel ofte medfører symptomer som nedsat muskelkraft, blæreforstyrrelse og forstyrrelse af seksualfunktionen, skyldes det, at disse organer er afhængige af nerveimpulser fra centralnervesystemet for at kunne fungere tilfredsstillende.

Sygdomsforandringerne

Hjerne og rygmarv består dels af grå substans, hvor nervecellernes cellekerner er beliggende, dels af hvid substans, der udgøres af nervecellernes udløbere, som er ansvarlige for forbindelsen mellem nervecellerne og forbindelsen fra hjerne og rygmarv ud til bl.a. sansorganer, muskler, led og indre organer. I den hvide substans er nervetrådene omgivet af en slags isolerende fedtlag, der kaldes myelinskeden. Myelinskeden er nødvendig, for at nerveimpulserne kan forløbe normalt igennem nervetråden. Ved dissemineret sklerose angribes nervetrådernes isolerende myelinskeder på forskellige steder. Et område i hjernen, der er angrebet af dissemineret sklerose, kaldes et plaque. Et stort plaque kan ramme flere nerveforbindelser og kan medføre påvirkninger af flere funktioner på én gang. Andre steder i centralnervesystemet kan plaques udvikles uden, at det tilsyneladende giver anledning til kliniske symptomer. Hvilke symptomer, der opstår ved et sygdomsangreb, afhænger af, hvor i centralnervesystemet angrebet sætter ind, og hvor mange nerve-tråde, angrebet omfatter.

Ved skleroseangrebet opstår der i ét eller flere områder af hjernen betændelsesreaktion og demyelinisering. Forandringerne opstår omkring et lille blodkar, hvor der sker en ophobning af betændelsesceller, specielt lymfocytter og makrofager. I den akutte fase af udbruddet vil der også typisk være en væskeophobning (et ødem) i området med betændelse. Når dette ødem aftager, vil symptomerne aftage. Efterhånden som de aktive sygdomsprocesser aftager, kan der ske en remyelinisering af nervetrådene med reetablering af funktionen. Efterhånden som sygdommen skrider frem, mindskes muligheden for remyelinisering, og nervetrådene efterlades uden myelin, og der dannes arvæv af hjernens støtteceller. Det har vist sig, at der i forbindelse med sygdomsprogressionen sker et irreversibelt tab af nervetråde.

Sygdomsårsagerne

Årsagen til dissemineret sklerose er fortsat ukendt og kan næppe forklares ved en enkelt faktor. Arvelige faktorer er afgørende for modtageligheden for at få dissemineret sklerose. Arveligheden er ikke knyttet til et enkelt gen, men til et samspil af mange gener. Nogle af de vigtigste gener er dem, der bestemmer en persons vævstype. Nære slægtninge til patienter med dissemineret sklerose, dvs. søskende og børn, har en øget risiko for at få sygdommen. Dette skyldes, at familiemedlemmer i højere grad end ubeslægtede har fælles gener, herunder fælles vævstyper. Vævstyper er proteinmolekyler på overfladen af celler og er forskellige fra menneske til menneske. Vævstyperne har indflydelse på funktionen af immunapparatets celler, og det er f.eks. fremmede vævstyper på et transplanteret organ, der får immunapparatets celler til at gå til angreb på organet og eventuelt afstøde det. Danskere med en særlig vævstype har ca. fire gange så stor risiko for at få dissemineret sklerose som personer med andre vævstyper.

Meget tyder på, at én eller flere eksterne faktorer, muligvis virus, er involveret. Mange virus har været i søgelyset, specielt mæslingevirus og sidst retrovirus, som er den gruppe virus, hvortil HIV hører. Det er dog aldrig lykkedes at påvise, at et bestemt virus eller en anden infektiøs organisme skulle forekomme specielt hos patienter med dissemineret sklerose. Dette udelukker dog ikke, at en virusinfektion i centralnervesystemet kunne give anledning til skader, der får immunsystemets celler til at angribe myelinskeden omkring nervetrådene. En virusinfektion kunne også påvirke selve

immunsystemets celler, således at disse påvirkedes til at gå til angreb på myelinet i normale nervetråde.

Det har igennem flere år været kendt, at forstyrrelser i immunsystemet hos patienter med dissemineret sklerose er årsagen til betændelsesreaktioner og demyelisering i skleroseplaquene. Mange mener, at sygdommen hører til de såkaldte autoimmune sygdomme, hvor immunsystemets celler og antistoffer, der normalt skal forsvare organismen mod bakterier og virus, i stedet for angriber organismens egne celler. I skleroseplaques kan man finde T-lymfocytter og makrofager, der virker som skraldemænd og fjerner ødelagte og angrebne celler eller celledele. T-cellerne cirkulerer i blodbanen, og ved skleroseangreb passerer et stort antal T-celler den normalt tætte blod-hjernebarriere, hvor de har en vigtig rolle i den betændelsesreaktion og demyelisering, der finder sted i skleroseplaques. I de inflammerede områder findes udover T-cellerne også makrofager, som nedbryder og destruerer myelinet. En anden type hvide blodlegemer, B-lymfocytter, danner antistoffer, som også medvirker til myelinnedbrydningen. Udover cellerne i immunsystemet deltager en række signalsubstanser i reguleringen af immunreaktionerne. Disse signalsubstanser, der kaldes cytokiner, har mange forskellige funktioner, herunder kontrol af celledeling og -udvikling samt regulation af betændelsesreaktioner og feber. Til disse cytokiner hører interferonerne. Nogle interferoner, interferon-gamma stimulerer betændelsesprocessen, medens andre interferoner, interferon-alfa og interferon-beta hæmmer betændelsesprocesserne.

Forekomst og hyppighed

Dissemineret sklerose er en relativt hyppig sygdom. Mere end én ud af hver 1.000 indbyggere i Danmark har fået stillet diagnosen dissemineret sklerose, og der er således på et givet tidspunkt ca. 6.000 mennesker med sygdommen. Den sande hyppighed er formentlig noget højere, fordi mange læger endnu er tilbageholdende med at stille diagnosen hos personer med få symptomer, fordi sygdommen stadig betragtes som invaliderende og uhelbredelig. Sygdommen rammer hyppigst mennesker mellem 20 og 40 år, dvs. i den fase af livet, hvor de stifter familie og gør karriere. Kvinder rammes lidt hyppigere af sygdommen end mænd.

Symptomerne

Dissemineret sklerose kan give anledning til mange forskellige

symptomer. Nedsat kraft i et ben, styringsbesvær af en hånd, føleforstyrrelser i en arm eller et ben, svækket syn eller svimmelhed er en række eksempler på, hvorledes sygdommen kan starte. Symptomerne afhænger af, hvilke nervebaner i kroppen, der rammes af betændelsesreaktion og demyelisering. Det første betændelsesangreb klinger oftest af i løbet af uger eller måneder, og symptomerne vil almindeligvis forsvinde igen i løbet af denne periode. Der kan nu gå kortere eller længere tid, før et nyt angreb sætter ind, sædvanligvis ét til to år, men ikke sjældent er den sygdomsfri periode fem til ti år. Et sygdomsangreb af dissemineret sklerose kaldes et skleroseangreb, og herved forstås, at der i løbet af timer til dage udvikles neurologiske symptomer med efterfølgende bedring af tilstanden i løbet af uger til måneder. Bedringen vil efter de første angreb ofte føre til symptomfrihed, men efterhånden vil der være en tendens til, at der udvikles blivende symptomer.

Symptomerne ved dissemineret sklerose er mangeartede, og oftest vil den enkelte skleroseramte kun komme til at opleve et begrænset antal af disse. Symptomerne kan opdeles i bortfaldssymptomer, hvilket betyder, at normale funktioner er faldet bort, og i irritative symptomer, hvilket betyder, at der er kommet noget til, som normalt ikke er til stede. I nedenstående tabel er symptomerne anført efter dette princip:

Bortfaldssymptomer
Tab af muskelkraft (lammelse/parese)
Tab af følesans
Styringsbesvær (ataksi)
Utydelig tale (dysartri)
Synssvækkelse
Manglende eller forringet erektion (impotens)
Hukommelses- og koncentrationssvækkelse
Tab af energi og udholdenhed (træthed)
Irritative symptomer
Forøget muskelspænding/muskelkrampe (spasticitet)
Smertor
Forvrænget sanseoplevelse (paræstesi/dysæstesi)
Hyppig vandladning/inkontinens
Svimmelhed
Rystelser (tremor)
Ændret stemningsleje (depression eller eufori)
Latter- og grådanfald
Kortvarige, pludselige anfaldsfænomener (ufrivillige bevægelser, hikke, talebesvær, styringsbesvær)

Karakteristisk for symptomerne ved dissemineret sklerose er en udtalt variation i styrken af disse i løbet af dagen eller fra dag til dag. Et andet typisk træk er udtrætning.

Sygdomsforløb og -typer

Attakvis dissemineret sklerose: Sygdommen kan forløbe på mange måder. Den hyppigste form er den såkaldte anfaldsvise form af dissemineret sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis). Ved denne anfaldsvise form får patienten med varierende intervaller et angreb af sygdommen, der viser sig ved neurologiske symptomer, f.eks. føleforstyrrelse, lammelse eller synstab. I starten forsvinder symptomerne ofte helt efter uger eller måneder, men når en patient har haft gentagne angreb, vil de ofte efterlade permanente symptomer.

Omkring 20% af patienterne har kun meget få angreb, ofte med mange års intervaller. Denne form af sygdommen kaldes godartet eller benign dissemineret sklerose, og patienter med denne sygdomsform vil kunne leve en normal, eller næsten normal, tilværelse med ingen eller et minimum af neurologiske symptomer imellem angrebene.

Sekundær progressiv dissemineret sklerose: Hos en stor del af patienterne, der starter med den angrebvis form, ændrer sygdommen karakter efter en årrække, typisk mellem 5 og 15 år efter, at diagnosen er stillet. Der sker nu en gradvis forværring af de neurologiske symptomer, uanset om der optræder akutte angreb eller ej. Denne form af sygdommen optræder hos omkring 60% af patienterne og kaldes sekundær progressiv dissemineret sklerose (secondary progressive multiple sclerosis). Hvis der fortsat optræder angreb, bruges af og til betegnelsen angrebvis progressiv dissemineret sklerose (relapsing-progressive multiple sclerosis).

Primær progressiv dissemineret sklerose: En lille del af patienterne (10-15%) har en form af sygdommen, hvor symptomerne fra starten gradvis forværres. Denne form kaldes primær progressiv dissemineret sklerose (primary progressive multiple sclerosis) og rammer ofte personer, der får deres sygdomssymptomer relativt sent i livet. Også ved denne form kan der optræde perioder med hurtig forværring af symptomerne eller egentlige sygdomsangreb. Denne form for dissemineret sklerose er oftest lokaliseret til ryg-

marven, og patienterne får typisk tiltagende spasticitet og kraftnedsættelse i benene.

Prognosen

Prognosen, hvilket vil sige forudsigelsen om det fremtidige sygdomsforløb, er vanskelig ved dissemineret sklerose. Overlevelsen er væsentligt forbedret inden for de sidste 50 år, og den gennemsnitligt forventede overlevelsestid for en sklerosepatient er nu kun ca. 10 år kortere end for den danske befolkning i almindelighed. Det ville være af stor værdi, hvis det var muligt at forudsige forløbet af dissemineret sklerose ved sygdommens start, men dette er ikke tilfældet. Hyppige, alvorlige angreb i de første år af sygdomsforløbet medfører dog en risiko for et alvorligt forløb med tidligt indsættende invaliditet. Ligeledes synes en sygdomsstart efter 40-års alderen at indebære en hurtig progression af symptomerne, specielt af gangfunktionen. Hvis sygdommen derimod efter 10 år kun har medført ubetydelige permanente symptomer, vil forløbet hos ni ud af ti patienter være godartet. 25 år efter sygdomsdebuten vil 60-70% af patienterne være i live, og mellem halvdelen og to trediedele af disse vil fortsat kunne gå.

Socialmedicinske forhold

Dissemineret sklerose er, næst efter traumer, den hyppigste årsag til invaliditet hos yngre voksne. De fleste skleroseramte er i gang med uddannelse eller arbejde, når sygdommen konstateres. Kun de færreste skleroseramte vil bevare arbejdsevnen indtil normal pensionsalder, og sygdommen har derfor overordentligt store samfundsøkonomiske konsekvenser på grund af tabt arbejdsfortjeneste, udbetaling af sygedagpenge og førtidspension. Gennem hele sygdomsforløbet vil de fleste sklerosepatienter have behov for regelmæssig fysioterapi og rehabiliteringsophold på specialhospitalet, ligesom sygdomsaktiviteten vil være forbundet med udgifter såvel i primærsektoren som i hospitalssektoren. I de senere faser af sygdommen vil en stor del af patienterne have brug for hjælpemidler, hjemmehjælp og eventuelt hjemmepleje eller plejehjemspads. De sociale og familiemæssige konsekvenser af sygdommen er ligeledes meget store i konsekvens af, at sygdommen rammer i den alder, hvor de fleste netop har stiftet familie.

Diagnosen

Der findes ikke nogen enkelt undersøgelse, som med 100% sikkerhed kan bekræfte eller afkræfte, at en person lider af dissemineret sklerose. Hvis en person har haft to eller flere typiske sygdomsangreb (attakker) med mere end en måneds interval, og der ved den neurologiske undersøgelse findes tegn på to eller flere skader i centralnervesystemet, så har personen pr. definition sikkert dissemineret sklerose, hvis der ikke findes en anden sandsynlig forklaring på tilstanden. Indtil for 30 år siden hvilede sklerosediagnosen alene på denne definition, og det var således ikke muligt at stille diagnosen ved det første sygdomsangreb. En række diagnostiske undersøgelser kan i dag supplere den neurologiske undersøgelse: magnetisk resonansskanning (MR-skanning), undersøgelse af spinalvæsken (rygmarvsvæsken) samt neurofysiologiske målinger af nervesystemets funktion.

MR-skanning

MR-skanning er en relativt ny undersøgelsesform, der i dag er det vigtigste hjælpemiddel ved diagnosticering af dissemineret sklerose. Hvis et væv ændrer karakter på grund af betændelsesforandringer eller demyelisering, viser dette sig tydeligt på hjerneskanningen. Hos patienter med dissemineret sklerose kan ofte ses mange områder med høj intensitet i hjernen og i rygmarven. Forandringerne kan skyldes enten akutte betændelsesforandringer eller demyelisering og arvæv efter et tidligere skleroseangreb. Ved at benytte et kontraststof, gadolinium-DPTA, kan der oftest skelnes mellem nye skleroseangreb med betændelsesreaktion, hvor blodhjernebarrieren er utæt, og arvæv efter tidligere skleroseangreb. MR-skanning er en meget følsom undersøgelse og viser næsten altid forandringer hos patienter med dissemineret sklerose. Undersøgelsen er dog ikke specifik, idet også andre sygdomme kan medføre MR-forandringer, der ikke kan skelnes fra de forandringer, der ses ved dissemineret sklerose. Omfanget af forandringer på MR-skanningen er til en vis grad et mål for sygdommens sværhedsgrad. Der er en sikker, omend ikke særligt stærk, sammenhæng mellem den totale mængde af forandringer på MR-skanningen og sygdommens kliniske manifestationer. Forandringer på MR-skanningen korrelerer bedre til de neuropsykologiske symptomer, en patient har, end til de motoriske symptomer.

Undersøgelse af spinalvæsken

Ved infektioner eller betændelsesreaktioner i centralnervesystemet opstår der ændringer i sammensætningen af spinalvæsken. Ved dissemineret sklerose kan der, ved akutte sygdomsangreb, findes et øget antal hvide blodlegemer i spinalvæsken, og hos 90% af sklerosepatienter er der abnormt indhold af immunglobulin i spinalvæsken. Dette er et udtryk for, at patienterne danner antistoffer mod bestanddele af centralnervesystemet, og disse antistoffer, der tilhøre en bestemt type gammaglobulin, kan påvises som oligoklonale bånd ved en undersøgelse af spinalvæsken, der kaldes immunoelektroforese.

Neurofysiologiske undersøgelser

Ved demyeliniseringsprocesserne i nervesystemet mindskes ledningsevnen i nervetrådene. Dette kan påvises ved neurofysiologiske undersøgelser af synsbanerne, af ledningsbanerne som transmitterer følesansen fra hænder og fødder, og af de motoriske nervebaner, som sender impulser fra hjernen og rygmærken til musklerne på arme og ben.

REFERENCER TIL BILAG 1:

1. Matthews WB, Compston A, Allen IA, Martyn CN. McAlpine's Multiple Sclerosis. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.
2. Cook SD (ed.). Handbook of Multiple Sclerosis. New York: Marcel Dekker; 1990.
3. Raine CS, McFarland HF, Tourtelotte WW (eds.). Multiple sclerosis: Clinical and pathogenetic basis. London: Chapman & Hall Medical; 1997.
4. Paty DW, Ebers GC (eds.) Multiple Sclerosis. Philadelphia: FA Davis Company; 1998.

Om teknologien

Bilag 2

Medicinsk behandling af dissemineret sklerose i de forskellige faser

Af Per Soelberg Sørensen

2.1 BEHANDLING AF ATTAKVIS DISSEMINERET SKLEROSE

Der findes ingen medicin, der kan helbrede dissemineret sklerose. Derimod findes der behandlinger, som kan afkorte og mildne det enkelte sygdomsangreb, og immunologiske behandlinger, der kan reducere antallet og sværhedsgraden af de akutte angreb. Hos de fleste patienter vil der med sygdommens fremadskriden udvikles permanente neurologiske symptomer og varigt funktionstab; enten fordi symptomerne fra et skleroseangreb ikke svinder fuldstændigt, og/eller fordi der uafhængigt af angrebet sker en gradvis forværring af patientens symptomer. Flere immunologiske behandlingsformer kan forsinke udviklingen af permanente symptomer hos patienter med angrebsvis dissemineret sklerose.

Behandling af akutte angreb

Et sygdomsangreb kan medføre påvirkning af vigtige funktioner som syn, balance eller gang. Det er derfor af stor værdi, at varigheden af det akutte sygdomsangreb kan forkortes ved behandling med binyrebarkhormon (kortikosteroider). Kortikosteroider har en dæmpende virkning på betændelsesreaktioner og kan medvirke til at reducere skadevirkningerne ved et akut angreb. Kortikosteroider virker på mange af immunsystemets celler, der deltager i betændelsesreaktionen. En anden virkning er reduktion af den væskeansamling, ødem, der opstår i områder med betændelse. Ved et akut skleroseangreb sker der en nedbrydning af den normale barriere mellem blodkar og hjernevæv, således at proteinstoffer og celler kan passere fra blodet og ind i hjernevævet. Dette øger både ødemdannelsen og antallet af betændelsesceller i området. Ved behandling med kortikosteroider tætnes barrieren i karvæggen, og herved mindskes ødemdannelsen og betændelsesreaktionen (1-5). Endelig mindsker kortikosteroider også dannelsen af antistoffer i centralnervesystemet. Udover at forkorte forløbet af et skleroseangreb

tak medfører steroidbehandling også, at patienten ofte føler sig bedre tilpas, og at en række almene symptomer som træthed og sygdomsfølelse, der ofte ledsager et attack, svinder. Flere forsøg har med sikkerhed vist, at kortikosteroider forkorter varigheden af et attack, men det har derimod ikke kunnet vises, at behandlingen ændrer den varige skade, der opstår efter et attack, ligesom det heller ikke har kunnet påvises, at kortikosteroidbehandling påvirker sygdomsforløbet på længere sigt (6-8).

Kortikosteroider gives som daglig infusion ind i en blodåre eller som tabletbehandling. Herhjemme anvendes hyppigst infusion af methylprednisolon 500 eller 1.000 mg dagligt i tre til fem dage. Kortikosteroider kan også gives som tabletter, hvor prednisol, prednisolon og methylprednisolon er de hyppigst anvendte præparater. Hvis de gives i samme store doser som ved intravenøs methylprednisolonbehandling, er de lige så effektive. Hvorvidt kortikosteroider givet som tabletter i mindre doser over længere tid har samme effekt som store doser givet på kort tid er tvivlsomt, men risiko for bivirkningerne øges med stigende behandlingstid.

Behandling af sygdomsaktivitet og progression ved attackvis dissemineret sklerose

De fleste patienter med dissemineret sklerose får gentagne sygdomsangreb, hvor symptomerne efterhånden ikke svinder, og hvor mange patienter når en fase af sygdommen, hvor symptomerne gradvis forværres, uden at der er tale om akutte sygdomsattakker. Hos disse patienter vil sygdommen efterhånden medføre tiltagende invaliditet, og mange behandlinger har derfor været forsøgt for at dæmpe sygdomsaktiviteten, dels ved at mindske antallet af akutte attakker, dels ved at hæmme udviklingen af permanente neurologiske symptomer. Flere medikamenter kan hæmme antallet af akutte attakker i større eller mindre grad, oftest dog med ikke ubetydelige bivirkninger. Først med introduktionen af interferon-beta er det lykkedes at finde en medicin, der med sikkerhed påvirker både antallet af akutte attakker og udviklingen af permanente neurologiske symptomer. En behandling, der mindsker antallet og sværhedsgraden af sygdomsanfald med neurologiske symptomer, har betydning fordi den kan reducere patientens sygdomsfravær, hospitalsindlæggelse og behov for anfaldsbehandling. En forsinkelse af sygdomsprogressionen vil medføre en forlængelse af den periode, hvor patienten kan være erhvervsaktiv og udskyde tids-

punktet for behov for hjælpemidler og behov for hjemmepleje eller plejehjem.

Den bedst dokumenterede behandling ved attakvis dissemineret sklerose er interferon-beta, som i dag er førstevalgspræparat til behandling af attakvis dissemineret sklerose. Andre behandlinger, der har vist effekt, er glatiramer acetat, intravenøs immunglobulin G samt immunosuppressiv behandling.

A. Interferoner

Interferoner er en gruppe af cytokiner, der kan defineres som signalmolekyler, hvormed immunapparatets celler påvirker hinanden. Interferoner har effekt på virale infektioner, maligne sygdomme og immunsygdomme. Interferoner forekommer i 2 hovedfamilier, type-1 og type-2 interferoner. Type-1 interferoner omfatter interferon-alfa (leukocyt-interferon, IFN-alfa), som produceres af leukocyter og findes i flere subtyper. Interferon-beta (fibroblast-interferon, IFN-beta) produceres af fibroblaster og en række andre celler. Interferon-omega, hvis funktion er ukendt, har stor lighed med IFN-alfa. Alle 3 former af type-1 interferoner bindes til samme receptor, som udtrykkes af næsten alle celletyper. Type 2-klassen af interferoner indeholder kun en enkelt repræsentant, interferon-gamma (immun-interferon, IFN-gamma), som adskiller sig både i struktur og funktion fra type-1 interferonerne. IFN-gamma produceres af forskellige typer af hvide blodceller (9).

Effekten af interferoner på immunsystemet er kompleks, men en række virkninger er af interesse for behandlingsmulighederne ved dissemineret sklerose. Der er talrige indikationer på, at cytokiner er involveret i sygdomsprocessen ved dissemineret sklerose. Undersøgelse af patienter med dissemineret sklerose og data fra eksperimentel allergisk encephalomyelitis (EAE), der er en dyremodel for dissemineret sklerose, tyder på, at en række cytokiner i væsentlig grad bidrager ved den inflammatoriske proces i et skleroseplaque. Andre cytokiner har i modsætning hertil en hæmmende effekt på inflammationen i et skleroseplaque (10-12).

Interferon-gamma hæmmer virus, men har samtidig en inflammationsfremmende effekt. Interferon-gamma blev anvendt i et behandlingsforsøg hos patienter med dissemineret sklerose, hvor man ønskede at udnytte stoffets antivirale effekt ud fra den formodning, at virusinfektioner havde betydning for attakker ved dissemineret sklerose. Ved behandling af patienter med attakvis dis-

semineret sklerose med rekombinant interferon-gamma påvistes en signifikant øgning på 228% af antallet af attacker under interferon-gamma behandling i forhold til antallet af attacker i de 2 forudgående år (13-14). Årsagen til forværringen må antages at være interferon-gammas proinflammatoriske effekt, som medfører en forværring af attackvis dissemineret sklerose.

Interferon-alfa, både i form af naturligt humant interferon-alfa og rekombinant interferon-alfa, har været anvendt til behandling af patienter med dissemineret sklerose. Flere undersøgelser har vist en reduktion i antallet af attacker sammenlignet med placebo (15-19), men generelt synes interferon-alfa at have flere bivirkninger end interferon-beta, hvorfor der aldrig er blevet gennemført større fase 3-undersøgelser med interferon-alfa.

Interferon-beta

Såvel naturligt forekommende humant interferon-beta som rekombinant interferon-beta (fremstillet ved hjælp af genteknologi) har været anvendt til behandling af attackvis dissemineret sklerose. Rekombinant interferon-beta (r-IFN-beta) findes i to forskellige typer: r-IFN-beta-1b, der fremstilles af Schering (Betaseron eller Betaferon), adskiller sig fra naturligt h-IFN-beta ved ikke at være glykosyleret, ved at mangle den N-terminale aminosyre metionin, og ved at cystein i position 17 er substitueret med serin. r-IFN-beta-1a, der fremstilles af Biogen (Avonex) og af Ares-Serono (Rebif), er identisk med naturligt h-IFN-beta i en aminosyresammensætning og er glykosyleret (20). Undersøgelserne af IFN-beta er ikke direkte sammenlignelige på grund af variation i inklusionskriterier, forskellige behandlingsregimer og forskellige primære effektmål.

Humant interferon-beta

Den første kontrollerede undersøgelse af IFN-beta behandling ved dissemineret sklerose publiceredes i 1986 af Jacobs og medarbejdere, hvor 69 patienter blev randomiseret til behandling med intratekal (indsprøjtet i rygmarsvæsken) IFN-beta 1 million IE om ugen i 4 uger og herefter med 4 ugers interval i 6 måneder. IFN-beta blev indgivet ved lumbalpunktur, og kontrolgruppen fik foretaget skin-lumbalpunkturet med subkutan injektion af sterilt vand. Både patienter med attackvist forløb og patienter med sekundært progressivt forløb indgik i undersøgelsen og blev fulgt igennem 2 år. Intratekal behandling med IFN-beta medførte en reduktion i

antallet af attacker på 48% sammenlignet med kontrolgruppen ($p = 0,04$). Der fandtes ingen forskel i ændringer af den neurologiske status bedømt ved EDSS (21).

Disse resultater kunne ikke bekræftes i et studie med tilsvarende design, hvor 16 patienter med attackvis eller sekundær progressiv dissemineret sklerose blev behandlet med naturligt IFN-beta indgivet intratekalt. 8 patienter modtog IFN-beta 1 million IE 5 gange i løbet af en måned og herefter hver 4. uge i 6 måneder, mens 8 kontrolpatienter fik foretaget skin-lumbalpunktur med indsprøjtning af 2 ml sterilt vand. Patienterne blev observeret i 22 måneder, og der blev foretaget MR før og efter behandlingen. Under de 6 måneder fandtes der en 233% højere frekvens af attacker ved behandling med IFN-beta sammenlignet med placebo ($p = 0,005$). Ved afslutningen af observationsperioderne fandtes fortsat en højere frekvens af attacker hos IFN-beta behandlede patienter (63% forhøjet), men denne forskel var ikke statistisk signifikant. Der fandtes ingen forskel mellem de 2 grupper, hvad angik ændringer i den neurologiske status bedømt ved EDSS eller ændringer ved MR-skanning (22-23).

Fernandez et al. undersøgte effekten af naturligt IFN-beta i et multicenterstudie med 60 patienter med attackvis dissemineret sklerose. Halvdelen af patienterne blev behandlet med 9 MIU IFN-beta subkutan 3 gange ugentligt, mens den anden halvdel fungerede som kontrolgruppe. Efter 6 måneder blev alle patienter behandlet i yderligere 6 måneder med IFN-beta. Forsøget var åbent, hvad angik den kliniske vurdering, mens MR-skanninger vurderedes blindt. Efter 6 måneder fandtes hos IFN-beta behandlede patienter et signifikant lavere antal gadolinium-positive læsioner og færre nye læsioner på T2-vægtede optagelser ved MR-skanning. Der fandtes endvidere signifikant reduceret attackrate både efter 6 og 12 måneders behandling med IFN-beta (24).

Interferon-beta-1b

I 1990 gennemførte Johnson et al. et dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret pilotforsøg hos 30 patienter med subkutan administration af r-IFN-beta-1b i 6 måneder og påviste en signifikant dosisafhængig effekt med nedsat attackrate hos de interferon behandlede patienter (25).

I 1993 afsluttedes en stor multicenter, randomiseret, dobbelt-blind, placebo-kontrolleret undersøgelse af r-IFN-beta-1b (Be-

taseron) i USA og Canada. Undersøgelsen omfattede 372 patienter med klinisk sikker attakvis (relapsing-remitting) dissemineret sklerose, EDSS <6,0 og mindst 2 attakker gennem de sidste 2 år før inklusion. Patienterne blev randomiseret til tre grupper og behandlet med enten r-IFN-beta-1b 1,6 MIU, r-IFN-beta-1b 8 MIU eller placebo administreret som subkutan injektion hver anden dag igennem 2 år. Den primære effektparameter var antallet af akutte attakker, og de sekundære effektparametre omfattede ændringer i den neurologiske status på Kurtzkes EDSS samt omfanget af dissemineret sklerose læsioner på MR-skanning. En subgruppe på 52 patienter fik foretaget hyppige MR-skanninger igennem et år. Blindingen af forsøget blev søgt bevaret ved at allokere to læger til hver patient: en behandlende læge, der diskutererede behandlingsforløb og bivirkninger med patienten, og en evaluerende læge, der scorede patienterne på de kliniske skalaer og herudover ikke kommunikerede med patienten.

Efter 2 års behandling var der en signifikant dosisafhængig reduktion i den årlige attackrate. Patienter behandlet med r-IFN-beta-1b 8 MIU havde en reduktion på ca. 30% ($p=0.0001$) og patienter behandlet med 1,6 MIU havde en reduktion på 9% i attackfrekvens sammenlignet med placebo. I 8 MIU gruppen fandtes 50% reduktion af svære attakker og 30% reduktion af DS relateret hospitalsindlæggelse sammenlignet med placebogruppen. Der påvistes ingen signifikant forskel i ændringerne på EDSS mellem patienter behandlet med interferon sammenlignet med placebo, men der var en tendens til en mindsket progressionshastighed i gruppen behandlet med 8 MIU. På T2-vægtet MR-skanning fandtes en forøgelse af det totale areal af dissemineret sklerose læsioner på 20% i placebogruppen, en forøgelse på 11% i gruppen behandlet med 1,6 MIU, hvorimod der ikke fandtes nogen forøgelse i det totale areal af dissemineret sklerose læsioner i gruppen behandlet med 8 MIU. Forskellen mellem placebogruppen og 8 MIU IFN-beta-1b gruppen var statistisk signifikant ($p<0.001$). I en undergruppe, der fik foretaget hyppige MR-skanninger, fandtes antallet af aktive skanninger reduceret med 60% i gruppen behandlet med 1,6 MIU og med 80% i gruppen behandlet med 8 MIU sammenlignet med placebogruppen. Denne forskel var statistisk signifikant (henholdsvis $p=0.035$ og $p=0.006$). Behandlingen med IFN-beta-1b tålte godt. De hyppigste bivirkninger var lokal hudirritation på injektionsstederne, feber, muskelsmerter og træthed. 65 patienter afbrød behandlingen: 23 patienter i placebogruppen,

18 patienter i 1,6 MIU INF-beta-1b gruppen og 24 patienter i 8 MIU IFN-beta-1b gruppen (26-27).

Undersøgelsen blev fortsat i op til 5 år. Der observeredes en vedvarende reduktion i den årlige attackfrekvens hos patienter behandlet med 8 MIU. Reduktionen varierede mellem 24% og 33% sammenlignet med placebo. Forskellen var dog kun statistisk signifikant ved 1 og 2 års analysen. Der fandtes ingen signifikant forskel i antallet af patienter, der forværredes 1 trin på EDSS mellem patienter behandlet med IFN-beta-1b (35%) og patienter behandlet med placebo (46%), men ved anvendelse af overlevelsestabel analyse påvises en tendens til langsommere progression i 8 MIU gruppen. Der var en vedvarende signifikant forskel på udviklingen i arealet af dissemineret sklerose læsioner på MR. Efter 4 år fandtes en tilvækst på 18,7% i placebo gruppen mod en let reduktion i 8 MIU IFN-beta-1b gruppen. I alt 38% af patienterne behandlet med IFN-beta-1b udviklede neutraliserende antistoffer mod INF-beta. Udviklingen af antistoffer var forbundet med en afsvækket effekt af IFN-beta-1b. Ved forsøgets afslutning havde 154 patienter afbrudt behandlingen. Den hyppigste årsag til behandlingsophør var, at patienterne ikke ønskede at fortsætte efter de planlagte 2 år, næsthypigste årsag var klinisk forværring (28).

Interferon-beta-1a

I 1996 publiceredes en randomiseret dobbelt-blind placebo-kontrolleret undersøgelse af IFN-beta-1a (Avonex) omfattende 301 patienter med attackvis dissemineret sklerose. Patienterne blev randomiseret til en ugentlig intramuskulær injektion af IFN-beta-1a 6 MIU (n=158) eller placebo (n=143). Den primære effektparameter var tiden til bekræftet progression på EDSS (defineret som en øgning på 1 point eller mere på EDSS ved 2 på hinanden følgende undersøgelser med 6 måneders interval). Patienterne havde en gennemsnitsalder på 37 år, og 3/4 var kvinder. Den gennemsnitlige EDSS for IFN-beta-1a patienter ved forsøgets start var 2,4 og for placebo patienter 2,3. Blindingen af forsøget blev søgt bevaret ved at allokere to læger til hver patient: en behandlende læge, der diskuterede behandlingsforløb og bivirkninger med patienten, og en evaluerende læge, der scorede patienterne på de kliniske skalaer og herudover ikke kommunikerede med patienten.

I alt 288 patienter gennemførte forsøget, mens 13 patienter afbrød behandlingen. Ved forsøgets afslutning havde patienterne været i behandling fra 12-36 måneder. Antallet af patienter, der gennemførte mere end 12 måneder: placebo 132, IFN-beta-1a 150; antallet, der gennemførte mere end 24 måneder: placebo 87, IFN-beta-1a 85. En bekræftet øgning i EDSS blev observeret hos 36 af 143 (25%) af placebo-patienter og 24 af 158 (15%) IFN-beta-1a behandlede patienter. Progressionsraten blev vurderet ved hjælp af Kaplan-Meyer overlevelsestabellanalyse. Forskellen var statistisk signifikant med $p=0,024$. Efter 2 års behandling var progression registreret hos 34,9% af placebo-patienterne og hos 21,9% af IFN-beta-1a patienterne (37% reduktion).

Frekvensen af akutte angreb var signifikant lavere i IFN-beta-1a gruppen. Den årlige angrebsfrekvens var 0,82 i placebo-gruppen og 0,67 i IFN-beta-1a gruppen ($p=0,04$), hvilket svarer til en reduktion på 18%. I undergruppen af patienter, der blev behandlet i 2 år, var den årlige angrebsrate for placebo-patienterne 0,90 og for IFN-beta-1a patienterne 0,61 ($p=0,002$) (34% reduktion) (29).

MR-skanning med gadolinium kontrast blev foretaget årligt. Ved 1 års undersøgelsen var antallet af gadolinium-positive læsioner signifikant lavere i IFN-beta-1a gruppen ($p=0,024$), mens der ikke var nogen signifikant forskel efter 2 år ($p=0,051$). Den mediane øgning af T2-læsions volumen for placebo og IFN-beta-1a patienter var henholdsvis 455 og 152 mm² efter 1 år og 1.410 og 628 mm² efter 2 år. Forskellen var ikke statistisk signifikant (30).

Forekomsten af neutraliserende antistoffer mod IFN-beta-1a var før undersøgelsen, efter 26 uger, efter 52, efter 72 uger og efter 104 uger, 0,4%, 14%, 21% og 22%. Der kunne ikke påvises nogen signifikant forskel i antallet af patienter, der fik progression af disability mellem gruppen, der var antistof-negativ, og gruppen, der var antistof-positiv blandt de IFN-beta-1a behandlede patienter.

14 patienter afbrød behandlingen med IFN-beta-1a, heraf 7 på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var influenza-lignende symptomer (54%), muskelsmerter (27%), feber (20%) og asteni (15%). Smerter og inflammation på injektionssteder var ikke forskellig for placebo og IFN-beta-1a (9%) (29).

I 1996 offentliggjordes resultaterne af et behandlingsforsøg med IFN-beta-1a (Rebif) fremstillet af Ares-Serono. Undersøgelsen havde et single cross-over design og omfattede 68 patienter med at-

takvis dissemineret sklerose. Patienterne blev fulgt månedligt med serielle MR-skanninger igennem en 6 måneders behandlingsfri observationsperiode. Derefter blev patienterne randomiseret til behandling med enten 3 MIU eller 9 MIU IFN-beta-1a givet som subkutan injektion 3 gange om ugen igennem 6 måneder. Alle patienterne blev fulgt med månedlige MR-skanninger med gadolinium kontrast, og MR-skanningerne under behandlingsperioden blev sammenlignet med skanningerne i den forudgående observationsperiode. Den primære effektparameter var det gennemsnitlige antal og volumen af gadolinium positive læsioner på de månedlige MR-skanninger. Sekundære effektmål var antallet af nye læsioner og ændringer i læsionsarealet på T2-vægtede MR-skanninger. Klinisk vurdering inkluderede antallet af attacker, antallet af attackfri patienter og antal af nødvendige steroidbehandlinger.

Det gennemsnitlige antal af gadolinium positive læsioner per måned var signifikant højere for hele patientmaterialet igennem observationsperioden (3,0 per patient) sammenlignet med behandlingsperioden (1,3 per patient) ($p > 0,001$). Ved analyse af de to patientgrupper hver for sig fandtes for patienterne, der fik 3 MIU 3 gange 3 ugentligt et gennemsnitligt antal gadolinium positive læsioner på 3,5 i observationsperioden mod 1,8 i behandlingsperioden. For patienterne, der fik 9 MIU 3 gange ugentligt, var det gennemsnitlige antal gadolinium positive læsioner 2,4 i observationsperioden mod 0,9 i behandlingsperioden. Der var 58 attacker i observationsperioden mod 33 i behandlingsperioden. Antallet af attackfri patienter var 32 i observationsperioden sammenlignet med 49 i behandlingsperioden ($p = 0,003$) (31).

For nylig publiceredes den største kliniske undersøgelse af IFN-beta, det såkaldte PRISMS studie (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). 560 patienter randomiseredes til behandling med enten r-IFN-beta-1a (Rebif) 22 µg (6 MIU) ($n = 189$) eller 44 µg IFN-beta-1a ($n = 184$) eller placebo ($n = 187$) 3 gange om ugen igennem 2 år. Patienterne havde en gennemsnitligt EDSS på 2,5 (0-5,0) og mindst 2 kliniske attacker i de forudgående 2 år. Patienterne blev undersøgt klinisk hver 3. måned, og alle patienter fik foretaget MR-skanning 2 gange årligt. En undergruppe på 205 patienter fik foretaget månedlige MR-skanninger med T2-vægtede billeder og T1-vægtede billeder efter injektion af gadolinium kontrast gennem de første 9 måneder af undersøgelsen.

Blindingen af forsøget blev søgt bevaret ved at allokere to læger til hver patient: en behandlende læge, der diskuterede behandlingsforløb og bivirkninger med patienten, og en evaluerende læge, der scorede patienterne på de kliniske skalaer og herudover ikke kommunikerede med patienten.

Af de 560 randomiserede patienter gennemførte 533 et års behandling og 502 to års behandling. 58 patienter afbrød behandlingen: 17 på grund af bivirkninger og 26 patienter ønskede at ophøre med behandlingen på grund af manglende effekt. Det gennemsnitlige antal angreb gennem 2 år var lavere i begge IFN-beta-1a grupper end i placebo gruppen. Det gennemsnitlige antal angreb var i placebo gruppen 2,56, i IFN-beta-1a 22 µg-gruppen 1,82 og i IFN-beta-1a 44 µg-gruppen 1,73. Den procentvise reduktion i forhold til placebo behandlingen var 29% for 22,5 µg og 32% for 44 µg. Blandt patienterne i placebo gruppen forblev 16 % angrebsfrie igennem 2 år, mens 27 % behandlet med beta-interferon 22 µg og 32 % behandlet med beta-interferon 44 µg forblev angrebsfrie. Den absolutte risikoreduktion, som er forskellen i hyppighed af angrebsfrihed i 2 år, var således 11 % (95 % sikkerhedsinterval: 3 % til 19 %) med beta-interferon 22 µg og 16 % (95 % sikkerhedsinterval: 8 % til 24 %) med beta-interferon 44 µg. Den statistiske usikkerhed betyder, at i 19 ud af 20 tilsvarende behandlingsforsøg ville den påviste absolutte risikoreduktion ligge inden for et interval mellem 8 % og 24 % (sikkerhedsintervallet).

Udtrykt på en anden måde skulle 100:11 eller 9 (95% sikkerhedsinterval: 5,2 – 37) patienter behandles med beta-interferon 22 µg i 2 år, for at 1 blandt disse patienter forblev angrebsfri som følge af behandlingen. Antallet af patienter, der skulle behandles i 2 år for at holde 1 patient mere blandt dem angrebsfri, ville i 19 ud af 20 tilsvarende behandlingsforsøg ligge inden for et interval mellem 5 og 37 patienter. De tilsvarende tal for gruppen behandlet med 44 µg er, at 100:16 eller 6 (95% sikkerhedsinterval: 4,1 – 13) patienter skulle behandles med beta-interferon 44 µg i 2 år, for at 1 mere blandt disse patienter undgik angreb som følge af behandlingen.

I gruppen behandlet med 44 µg fandtes 38% reduktion af svære angreb og 48% reduktion af hospitalsindlæggelse. Den gennemsnitlige ændring i EDSS var 0,48 i placebo gruppen sammenlignet med 0,23 i IFN-beta-1a 22 mg-gruppen og 0,24 i IFN-beta-1a 44 µg-gruppen ($p < 0,05$). Ved hjælp af overlevelsestabel

analyse fandtes signifikant længere tid til progression i begge IFN-beta-1a behandlingsgrupperne end i placebo gruppen ($p < 0,005$). Også det Integrerede Disability Status Scale (IDSS), som udtrykker arealet under EDSS-kurven viste, at patienterne behandlet med IFN-beta-1a ikke ændrede deres arealmål under studiet, hvorimod placebo gruppen viste en gradvis øgning på 0,4 trin per år.

Læsionsarealet målt på T2-vægtede MR-skanninger viste en median forøgelse på 10,9% hos placebo-behandlede patienter, mens 22 µg-gruppen viste et mediant fald på 1,2% og 44 µg-gruppen et mediant fald på 3,8% ($p < 0,0001$).

Signifikant flere patienter havde rødme og reaktion på injektionsstederne i grupperne behandlet med IFN-beta-1a, mens der ikke fandtes nogen signifikant forskel i forekomsten af influenza-lignende symptomer og hovedpine igennem de første 3 behandlingsmåneder mellem placebo gruppen og IFN-beta-1a grupperne. Depression blev rapporteret hos 28% af placebo-behandlede patienter mod 21% af patienterne i 22 µg-gruppen og 24% af patienterne i 44 µg-gruppen. Én patient i placebo gruppen begik selvmord under studiet.

Forekomsten af neutraliserende antistoffer ved afslutningen af studiet var 23,8% i 22 µg-gruppen og 12,5% i 44 µg-gruppen. Forekomsten af neutraliserende antistoffer blev rapporteret ikke at have nogen effekt på attackfrekvensen (32).

I en undersøgelse omfattende 293 patienter vurderedes effekten af IFN-beta-1a (Rebif) 22 µg eller 44 µg eller placebo administreret subkutant en gang ugentligt igennem et år. Patienterne havde attackvis dissemineret sklerose med en EDSS mellem 0-5 (median 2,6) og havde et eller flere attacke igennem de sidste 2 år. De primære effektparametre var antallet af aktive læsioner på MR-skanning samt attackfrekvens og antal af attackfrie patienter. I dette studium fandtes en reduktion i antallet af aktive læsioner på MR på 29,6% (NS) for IFN-beta-1a 22 µg ugentligt og på 53,5 ($p < 0,01$) for IFN-beta-1a 44 µg ugentligt. Reduktionen af attackfrekvensen var 0% for IFN-beta-1a 22 µg ugentligt (MS) og 19% for IFN-beta-1a 44 µg ugentligt (NS) sammenlignet med placebo.

Disse resultater sammenlignedes med tilsvarende resultater opnået i PRISMS studiet, hvor behandlingsregimerne var 22 µg x 3 ugentligt og 44 µg x 3 ugentligt, hvorved der fandtes en klar dosis respons-kurve. Konklusionen på studiet var, at IFN-beta-1a (Rebif) har større effekt doseret 3 gange om ugen end 1 gang om ugen.

B. Andre behandlinger

Interferon-beta er det eneste præparat, der er registreret til behandling af attackvis dissemineret sklerose, men andre behandlinger har vist effekt i klinisk kontrollerede undersøgelser. Flere af disse præparater er enten registreret med andre indikationer eller forventes registreret til behandling af dissemineret sklerose inden for en nær fremtid.

Glatiramer acetat

Glatiramer acetat, også kaldet copolymer-1 (Copaxone), er en blanding af syntetiske små proteinstoffer sammensat af 4 aminosyrer. Virkningen menes at være, at glatiramer acetat blokerer immunsystemets cellers angreb på nervesystemets myelin. Dette skyldes, at glatiramer acetat ligner bestanddele af myelinet, og derfor dels kan blokerer de immunaktive celler, der hos patienter med dissemineret sklerose angriber myelinet, og dels kan aktivere lymfocytter, som har en hæmmende effekt på inflammation. Glatiramer acetat gives som daglig indsprøjtning under huden og skal gives vedvarende for at have en beskyttende effekt. Glatiramer acetat undersøgte i en stor randomiseret dobbelt-blind placebo-kontrolleret undersøgelse omfattende 256 patienter med attackvis forløb af dissemineret sklerose. Behandlingen var 20 mg glatiramer acetat dagligt eller placebo igennem 2 år. Efter 2 år fandtes en reduktion i antallet af akutte attacker på 29% hos patienter behandlet med glatiramer acetat, og der var en tendens til, at glatiramer acetat forsinkede sygdomsprogressionen målt på EDSS. Bivirkninger af glatiramer acetat er relativt få. Hyppigst ses hudirritation på injektionsstedet, og enkelte patienter oplever, i forbindelse med indsprøjtningen, utilpashed med varmefølelse, trykken for brystet, åndenød, hjertebanken og angst. Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen større undersøgelser om glatiramer acetats effekt på MR-forandringerne ved dissemineret sklerose, men en undersøgelse heraf forventes offentliggjort nærmeste fremtid. Glatiramer acetat er registreret til brug bl.a. i Israel og USA og forventes at kunne fås i Danmark i løbet 1999 (34-35).

Intravenøs gammaglobulin G

Højdosis intravenøs immunglobulin G (IVIG) har flere effekter på immunsystemet, som kunne have en gavnlig indflydelse på sygdomsprocesserne ved dissemineret sklerose. Tre randomiserede

dobbelt-blind undersøgelser af IVIG ved dissemineret sklerose er blevet offentliggjort inden for de sidste år.

Den første placebo-kontrollerede undersøgelse blev gennemført i Østrig og omfattede 150 patienter, som blev randomiseret til enten behandling med IVIG 0,15-0,20 g/kg/måned eller placebo igennem 2 år. Der påvistes en signifikant reduktion i attackfrekvensen på 59% under IVIG behandling sammenlignet med placebo og en signifikant reduktion i disabiliteten målt ved EDSS hos IVIG patienter sammenlignet med en øgning af disabiliteten hos placebo-gruppen (36).

I København gennemførtes en undersøgelse af 26 patienter med et randomiseret overkrydsningsdesign med IVIG 2 g/kg/måned eller placebo igennem to 6 måneders behandlingsperioder. Der gennemførtes MR-skanninger månedligt med gadolinium kontrast, og resultatet viste en signifikant reduktion i antallet af nye gadolinium-positive læsioner på MR-skanninger: IVIG 0,4 versus placebo 1,3 ($p=0,03$). Femten patienter var attackfrie under IVIG behandling sammenlignet med 7 patienter på placebo ($p=0,02$). Det totale antal af attacker i IVIG perioden var 11 og i placebo perioden 19 (NS). Der optrådte en række bivirkninger, specielt eksem under IVIG behandlingen (37).

I Israel gennemførtes en placebo-kontrolleret randomiseret undersøgelse med 40 patienter med attackvis MS. Patienterne randomiseredes til behandling med IVIG med en initial dosis på 2 g/kg fulgt af 0,4 g/kg hver 2. måned igennem 2 år eller placebo. Der fandtes en 39% reduktion i den årlige attackfrekvens under IVIG behandling sammenlignet med placebo, men ingen ændring i neurologisk disabilitet (38).

Immunosuppressiv behandling

Medikamenter, som hæmmer immunapparatet, har været kendt igennem mange år og har haft gavnlig indflydelse på nogle autoimmune sygdomme. Immunosuppressive medikamenter har derfor også været anvendt til behandling af svære tilfælde af dissemineret sklerose, og i Danmark har især azathioprin og methotrexat været brugt. Andre immunosuppressive medikamenter, der har anvendt til behandling af dissemineret sklerose er: cyklofosamid, cladribin, mitoxantrone og cyklosporin (39-42). En samlet vurdering er, at virkningerne af immunosuppressiv behandling ved dissemineret

sklerose er så beskedne og bivirkningerne ofte så markante, at immunsuppressiv behandling ikke kan anbefales generelt.

Azathioprin

Azathioprin har i en række undersøgelser vist varierende effekt på dissemineret sklerose, idet nogle undersøgelser har vist en lille positiv effekt på sygdomsaktiviteten, mens andre ikke har kunnet vise dette (43-47). En metaanalyse af 7 undersøgelser gav som resultat, at azathioprin behandling ved attackvis dissemineret sklerose medførte en lille reduktion i antallet af sygdomsattakker, men ingen reduktion i udviklingen af permanente symptomer (48).

Det er nødvendigt at behandle med azathioprin igennem lang tid, fordi fuld effekt af behandlingen først opnås efter 6 måneder. Behandlingen gives som tabletter, og dosis er afhængig af patientens vægt. Sædvanligvis anvendes en daglig dosis på mellem 100 og 200 mg. Azathioprin kan medføre mange bivirkninger. 10-15% af patienterne får mave-tarm symptomer med kvalme, opkastninger og mavesmerter og tåler ikke behandlingen. Azathioprin kan påvirke kønsceller og mindske muligheden for senere at få børn. Præparatet bør derfor aldrig gives til gravide og må også frarådes til patienter, der har planlagt graviditet. Der kan også ses en påvirkning af knoglemarvens evne til at danne røde og hvide blodlegemer samt blodplader. Dette kan resultere i blodmangel, øget infektionsrisiko og blødningstendens. Azathioprin kan også påvirke leverens funktion. Det er derfor nødvendigt at tage blodprøver for at kontrollere knoglemarvens og leverens funktion. Når behandlingen ophører, eller dosis mindskes, svinder virkningen på knoglemarv og lever, og der er ikke tegn på, at azathioprin giver varige skader.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid er et kraftigt immunsuppressivt stof og i større doser en cellegift. Nogle undersøgelser har vist, at en kort serie af intravenøse behandlinger har hæmmet sygdomsudviklingen i op til 12-18 måneder, mens andre undersøgelser ikke har fundet nogen gavnlig effekt af behandlingen med cyklofosfamid (49-53). Den største ulempe ved cyklofosfamid er hyppige og alvorlige bivirkninger, hvor kvalme og opkastninger forekommer meget hyppigt efter intravenøs infusion, og forbigående hårtab ses nogle uger efter behandlingen med større doser. Knoglemarven er meget følsom over for cyklofosfamid, og en reduktion i antallet af røde og hvide

blodlegemer og blodplader forekommer altid 2-3 uger efter intravenøs infusion og kræver nøje overvågning af patienten. Længerevarende cyklofosamid behandling kan medføre en kemisk betinget blærebetændelse med blod i urinen. I Danmark anvendes behandlingen ikke på grund af den tvivlsomme effekt og mange bivirkninger.

Fremtidige behandlingsformer

Hæmning af inflammatoriske cytokiner som TNF-alfa kunne have en gavnlig effekt på sygdomsforløbet ved dissemineret sklerose. Der kendes stoffer, som nedsætter produktionen af TNF-alfa (rolipram) og stoffer, der kan neutralisere effekten af TNF-alfa. Disse behandlingsprincipper er under afprøvning hos små grupper af sklerosepatienter.

T-celler spiller en væsentlig rolle for sygdomsangrebet ved dissemineret sklerose. En behandlingsstrategi går ud på at vaccinere sklerosepatienter med T-celler, der kan reagerer med myelinbestanddele. Sådanne celler kan findes i spinalvæsken hos sklerosepatienter, hvorfra de kan opsamles og dyrkes. Disse celler er i svækket form forsøgt anvendt til vaccination af sklerosepatienter. Der foreligger endnu ingen rapporter om effekten af T-celle vaccination hos større grupper af skleroseramte.

En anden måde af hæmme aktiviteten af T-celler er at behandle med antistoffer mod dele af T-cellens overflade. Sådanne antistoffer kan fremstilles industrielt og er forsøgt givet til enkelte patienter med dissemineret sklerose, hvor de første resultater imidlertid har været skuffende.

Selv om det ikke er lykkedes at påvise, at et enkelt virus skulle have betydning for udviklingen af dissemineret sklerose, er der meget, der tyder på, at infektionssygdomme kan medføre en øget attackhyppighed. Det har derfor været forsøgt at behandle skleroseramte med medicin, der hæmmer en række vira, f.eks. herpes virus. Enkelte undersøgelser har vist tendens færre angreb hos skleroseramte, der er behandlet med antivirale midler. Der foregår i øjeblikket flere undersøgelser af virkningen af antivirale midler hos skleroseramte.

Interferon og andre kendte behandlinger mod dissemineret sklerose har kun en begrænset effekt på sygdomsforløbet. Teoretisk kan man derfor forestille sig, at en kombination af 2 behandlinger, der bremser betændelsesprocessen og demyeliniseringen, vil

kunne have en bedre effekt end den, der kan opnås med et enkelt stof. Det må derfor formodes, at der i fremtiden vil blive udført kontrollerede behandlingsforsøg, hvor kombinationsbehandling af 2 eller flere stoffer samtidig sammenlignes med f.eks. behandling med interferon-beta alene. Det må dog konkluderes, at ingen af de nævnte behandlingsformer har nået en fase i gennemprøvningen, hvor man kan forudse, at behandlingerne bliver generelt tilgængelige inden for de nærmeste 5-10 år.

2.2 BEHANDLING AF SEKUNDÆR PROGRESSIV DISSEMINERET SKLEROSE

Inden for 10 år efter sygdomsdebut vil 50% af patienter med attackvis sklerose overgå i den sekundære progressive fase, hvor de oplever en gradvis progression af neurologiske symptomer og invaliditet med eller uden overlejlrede angreb. Denne fase af sygdommen er betydelig vanskeligere at påvirke, og indtil nu har der ikke været noget lægemiddel, som uden væsentlige bivirkninger har kunnet påvirke sygdomsudviklingen. Den netop offentliggjorte europæiske undersøgelse af IFN-beta-1b ved sekundær progressiv dissemineret sklerose viser, at disse patienter har gavn af behandling, uafhængigt af om de har haft overlejlrede angreb eller ej gennem de sidste 2 år før behandlingsstart.

A. Interferon-beta-1b

Den nyligt offentliggjorte europæiske undersøgelse er en multicenter dobbelt-blind placebo-kontrolleret klinisk gennemprøvning med parallelgruppe design (54). Studiet var planlagt til at have en 36 måneders behandlingsperiode efterfulgt af en 3 måneders behandlingsfri opfølgningsperiode. På baggrund af en forud planlagt interim-analyse blev studiet afbrudt på et tidspunkt, hvor alle patienter havde gennemført 24 måneders behandling, idet alfa-værdien for den primære effektparameter var langt under den værdi på 0,0133, der var grænsen for at stoppe undersøgelsen med baggrund i interim-analysen.

Patienterne, der indgik i undersøgelsen, havde sekundær progressiv dissemineret sklerose defineret som en periode med gradvis forværring, uafhængigt af angreb, gennem mindst 6 måneder, efter at patienterne havde haft et tidligere sygdomsforløb med attackvis dissemineret sklerose. Overlejlrede angreb var tilladt. Patienterne var i alderen 18-55 år med en basis EDSS score mellem 3,0-6,5 inklusive, samt mindst 2 angreb eller en for-

forværring på 1 point eller mere på EDSS gennem de sidste 2 år. Blindingen af forsøget blev søgt bevaret ved at allokere to læger til hver patient: en behandlende læge, der diskutererede behandlingsforløb og bivirkninger med patienten, og en evaluerende læge, der scorede patienterne på de kliniske skalaer og herudover ikke kommunikerede med patienten.

Den primære effektparameter i undersøgelsen var tiden til forværring på mindst 1 point på EDSS (0,5 point hvis basis EDSS var 6,0 eller 6,5), under forudsætning af, at forværringen blev bekræftet ved det næste kontrolbesøg 3 måneder senere. Andre effektparametre var tiden til afhængighed af kørestol (EDSS $\geq 7,0$); antal og sværhedsgrad af attacker, samt tiden til første attack. MR-skanninger med T2-vægtede optagelser blev foretaget hvert år, og en subgruppe på 125 patienter gennemgik månedlige MR-skanninger med T1-vægtede optagelser efter indsprøjtning af gadolinium kontrast i månederne 0-6 og 18-24.

718 patienter blev randomiseret til henholdsvis IFN-beta-1b 8 MIU hver 2. dag ($n=360$) eller placebo ($n=358$). 57 patienter udgik af studiet (26 i IFN-beta-1b gruppen og 31 i placebo gruppen). Herudover afbrød 130 patienter behandlingen (64 i IFN-beta-1b gruppen og 66 i placebo gruppen), men disse patienter blev fulgt regelmæssigt igennem undersøgelsesperioden med planlagte vurderinger. I alt 531 patienter gennemførte behandling og follow-up efter protokollen (271 i IFN-beta-1b gruppen og 261 i placebo gruppen). Årsagerne til behandlingsophør var: bivirkninger: 60 patienter (15 placebo og 45 IFN-beta-1b), inkompliance eller manglende effekt af behandlingen: 94 patienter (63 placebo og 31 IFN-beta-1b).

Den primære effektparameter (tid til bekræftet neurologisk forværring) viste efter 24 måneders behandling en signifikant forskel mellem de to grupper til fordel for beta-interferon ($p=0,0008$). Af de 358 patienter på placebo havde 178 (49,7 %) bekræftet forværring, mens 140 (38,9 %) af de 360 patienter, der tog beta-interferon, havde bekræftet forværring. I runde tal kan effekten udtrykkes således, at mens der i placebogruppen ikke kunne bekræftes neurologisk forværring efter 2 år hos 5 ud af 10, var dette tilfældet hos 6 ud af 10 patienter i behandlingsgruppen.

Den absolutte risikoreduktion, der er forskellen i hyppighed af bekræftet forværring i de to grupper, var 11,8 % (95 % sikkerhedsinterval: 3,6 % til 18,2%). Sikkerhedsintervallet udtrykker, at i 19 ud af 20 tilsvarende behandlingsforsøg ville den påviste abso-

lutte risikoreduktion ligge inden for et interval mellem 4 % og 18 %. Udtrykt på en anden måde skulle 100/11,8 eller 9 (95% sikkerhedsinterval: 5,5 – 28) patienter behandles med beta-interferon i 2 år, for at 1 mere blandt disse patienter undgik bekræftet forværring i sygdommen. Den statistiske usikkerhed betyder, at patientantallet, der skulle behandles i 2 år for at forhindre 1 bekræftet forværring i 19 ud af 20 tilsvarende behandlingsforsøg vil ligge inden for et interval mellem 5,5 og 28 patienter.

Overlevelsestabelfanalyse viste en tiltagende forsinkelse af forværring over tid med en difference på 344 dage mellem forværring i de 2 grupper. Den relative risikoreduktion var 21,7 % (8 % til 34 %). Sikkerhedsintervallet udtrykker, at i 19 ud af 20 tilfælde ville et tilsvarende behandlingsforsøg påvise en relativ risikoreduktion på mellem 8 % og 34 %.

Den tid, der forløb, indtil patienter blev kørestolsbundne (EDSS = 7,0), var også signifikant forsinket (9 måneder) i IFN-beta-1b gruppen i forhold til placebo gruppen. I placebo gruppen nåede 88 (24,6%) af patienterne EDSS 7, sammenlignet med 60 (16,7%) i IFN-beta-1b gruppen ($p=0,02777$), hvilket repræsenterer en reduktion på 32,1% af den del af patienter, der blev kørestolsbundne i undersøgelsesperioden.

Behandlingseffekten på forværring af neurologiske symptomer var ens, uafhængigt af basis EDSS eller overlejlrede angreb før og under studiet med en relativ reduktion af bekræftet forværring på omkring 20% i IFN-beta-1b gruppen.

Den årlige angrebsfrekvens reduceredes omkring 30% i behandlingsgruppen i forhold til placebo.

Antallet af sklerosebegrundede hospitalsindlæggelser per patient var signifikant reduceret hos patienter i behandling med IFN-beta-1b ($p=0,0003$). Også antallet af patienter, som fik steroidbehandling, var signifikant lavere i IFN-beta-1b gruppen (67,9% i placebo-gruppen versus 63,6% i IFN-beta-1b-gruppen ($p<0,0001$)).

Behandlingen med IFN-beta-1b medførte en signifikant forskel af det gennemsnitlige T2-læsions volumen på MR-skanninger: i placebo gruppen øgedes T2-læsions volumen med 8%, mens der var et fald på 5% i IFN-1b gruppen ($p<0,0001$). I gruppen, der gennemgik månedlige MR-skanninger, fandtes en reduktion på 65% af nye aktive læsioner i månederne 1-6 ($p<0,0001$) og på 78% i månederne 19-24 ($p=0,0008$) hos patienter behandlet med IFN-beta-1b, sammenlignet med patienter behandlet med placebo.

Neutraliserende antistoffer fandtes hos 100 patienter (27,8%) på et tidspunkt under undersøgelsen. Af disse blev 37 på ny negative i undersøgelsens forløb. Der påvistes en signifikant nedsat terapeutisk effekt på attackfrekvensen hos patienter med neutraliserende antistoffer. Derimod fandtes der ikke nogen nedsat effekt på sygdomsprogressionen hos patienter med neutraliserende antistoffer.

Bivirkningerne var de kendte for IFN-beta-1b, idet flere patienter i IFN-beta-1b gruppen havde influenzalignende symptomer og feber samt irritation på injektionsstederne. Hudnekrose forekom hos 17 (4,7% af patienterne i IFN-beta-1b gruppen). En ikke tidligere registreret bivirkning var forværring af spasticitet, der forekom hos 37,8% af patienter behandlet med IFN-beta-1b, sammenlignet med 27,4% af patienter behandlet med placebo. Der var ikke nogen forskel i incidensen af nyopstået eller forværret depression. Selvmord eller selvmordsforsøg blev rapporteret hos 5 patienter i placebo gruppen og 3 patienter i IFN-beta-1b gruppen. Ved undersøgelsens afslutning gennemførtes en spørgeskemaundersøgelse til belysning af, i hvor høj grad blindingen var bevaret hos behandlende læger, evaluerende læger og patienter. Som ventet gættede den behandlende læge ofte korrekt, om patienten var på placebo (48,4%) eller på interferon-beta-1b (56,2%), selv om de gættede forkert i 36,3% og svarede "ved ikke" i 11,3% af tilfældene. På lignende måde gættede 54,3% af patienterne korrekt, at de blev behandlet med placebo, og 65,6% at de blev behandlet med interferon-beta-1b. Imidlertid gættede 23,4%, der blev behandlet med placebo på, at de fik interferon-beta-1b, og 11,7%, der fik interferon-beta-1b, gættede på, at de var på placebo, mens 22,5% svarede "ved ikke". Vigtigst var det imidlertid, at den evaluerende læge kun hos 18,6% af patienterne på placebo og 20,8% af patienter på interferon-beta-1b gættede korrekt. De tilkendegav, at de var uvidende om behandlingen i 66,5% af tilfældene.

Sygdomsprogressionen hos placebo gruppen svarer til, hvad der er set i tidligere studier omfattende patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose. Det er væsentligt at bemærke, at den terapeutiske effekt synes at være lige stærk hos patienter med udtalt disabilitet som hos patienter med let-moderat disabilitet. Det er også væsentligt at understrege, at behandlingseffekten synes identisk hos patienter med overlejlrede attacker og patienter uden attacker, hvilket må tolkes som tegn på, at forsinkelse af sygdomsprogressionen ikke skyldes en reduktion i attacker med inkomplet remission.

Effektmekanismen af IFN-beta ved sekundær progressiv dissemineret sklerose er ukendt. Mest sandsynligt er det, at behandlingen har effekt på den demyelinisering og aksonale degeneration, der kan være forårsaget af en kronisk inflammatorisk proces med lav intensitet.

B. Andre behandlinger

Immunosuppressiv behandling, immunmodulatorer, plasmaudskiftning og total lymfoid bestråling har været forsøgt som behandling ved progressiv dissemineret sklerose.

Immunosuppressiv behandling

Azathioprin har været anvendt i en række kontrollerede forsøg, hvori også patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose er indgået. En metaanalyse af disse studier har påvist en lille gavnlig effekt af azathioprin, hvad angår reduktion af attackfrekvensen, men ingen reduktion i progression af disabilitet over en periode på 2-3 år (48).

Methotrexat blev anvendt i en dobbelt-blind placebo-kontrolleret undersøgelse hos 60 patienter med kronisk progressiv dissemineret sklerose. Der fandtes mindre progression i symptomerne fra overekstremiteterne, men ingen effekt på sygdomsprogressionen målt på EDSS. Der blev heller ikke fundet nogen ændringer i T2-vægtet læsionsareal på MR-skanning (55).

Cladribin intravenøst blev forsøgt som behandling af kronisk progressiv dissemineret sklerose i en mindre placebo-kontrolleret blindet undersøgelse. Patienter behandlet med cladribin var klinisk stabile igennem 12 måneder, mens placebo-behandlede patienter forværredes signifikant. Der fandtes også en forskel på ændring i læsions volumenet på T2-vægtede MR-skanninger (56). Desværre kunne disse kliniske fund ikke reproducere i en større placebo-kontrolleret undersøgelse.

Cyklofosfamid har været anvendt i flere store randomiserede undersøgelser. Den terapeutiske effekt på sekundær progressiv dissemineret sklerose er fortsat uafklaret, hvorimod det er kendt, at behandling med cyklofosfamid kan forårsage alvorlige bivirkninger (49-53).

Mitoxantrone havde effekt i en placebo-kontrolleret undersøgelse af progressiv dissemineret sklerose. Imidlertid er anven-

delsen af mitoxanthrone begrænset på grund af dens betydelige kardiotoxiske egenskaber (Hartung HP: personlig meddelelse).

Cyklosporin er et meget effektivt immunosuppressivt middel. I en stort placebo-kontrolleret undersøgelse hos patienter med progressiv dissemineret sklerose medførte cyklosporin imidlertid kun en yderst beskedne forsinkelse i progressionen og havde svære bivirkninger (41).

Intravenøs immunglobulin G

Der er kun gennemført en enkelt undersøgelse af IVIG hos patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose. 40 patienter blev randomiseret til behandling med enten IVIG eller placebo. Flere patienter bedredes, og færre patienter forværredes i deres neurologiske disabilitet under behandling med IVIG sammenlignet med placebo. Der fandtes også en signifikant reduktion på 50% i attackfrekvensen hos patienter behandlet med IVIG sammenlignet med placebo (57).

Plasmaferese

En beskedne effekt af plasmaferese har været rapporteret i enkelte små randomiserede undersøgelser, mens andre har været negativt. I flere undersøgelser var plasmaudskiftning desuden kombineret med prednison, cyklofosfamid eller azathioprin, hvilket gør det vanskeligere at vurdere effekten af plasmaudskiftning alene (58).

Total lymfoid bestråling

Total lymfoid bestråling eller lavdosis helkropsbestråling har været undersøgt i små fase 2-forsøg, hvor en reduktion af den kliniske progression og MR-aktiviteten blev demonstreret, men der findes ingen undersøgelser af langtidseffekten i større kontrollerede undersøgelser.

REFERENCER TIL BILAG 2

1. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, Roche S, Perkin GD, Loizou LA, Ferner R, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989;39:969-71.
2. Kesselring J, Miller DH, MacManus DG, Johnson G, Milligan NM, Scolding N, Compston DA, McDonald WI. Quantitative magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: the effect of high dose intravenous methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:14-7.

3. Burnham JA, Wright RR, Dreisbach J, Murray RS. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. *Neurology* 1991;41:1349-54.
4. Barkhof F, Hommes OR, Scheltens P, Valk J. Quantitative MRI changes in gadolinium-DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:1219-22.
5. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE, Moseley IF, McDonald WI. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:450-3.
6. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-6.
7. Beck RW, Cleary PA, Anderson MMJ, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:581-8.
8. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, Saunders M, Tilley PJ. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:157-9.
9. Panitch HS. Interferons in multiple sclerosis. A review of the evidence. *Drugs* 1992;44:946-62.
10. Rudick RA, Ransohoff RM. Cytokine secretion by multiple sclerosis monocytes. Relationship to disease activity. *Arch Neurol* 1992;49:265-70.
11. Olsson T. Role of cytokines in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Neurol* 1994; 1:7-19.
12. Weinstock Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37:7-15.
13. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987;1:893-5.
14. Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987;37:1097-102.
15. AUSTIMS Research Group. Interferon-alpha and transfer factor in the treatment of multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:566-74.
16. Kastrukoff LF, Oger JJ, Hashimoto SA, Sacks SL, Li DK, Palmer MR, Koopmans RA, Petkau AJ, Berkowitz J, Paty DW. Systemic lymphoblastoid interferon therapy in chronic progressive multiple sclerosis. I. Clinical and MRI evaluation. *Neurology* 1990;40:479-86.
17. Knobler RL, Panitch HS, Braheny SL, Sipe JC, Rice GP, Huddleston JR, Francis GS, Hooper CK, Kamin Lewis RM, Johnson KP, et al. Systemic alpha-interferon therapy of multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1273-9.
18. Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF, Bradac GB, Riva A, Vai S, Geuna M, et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:406-13.
19. Nyland H, Myhr KM, Lillås F, Smievoli AI, Riise T, Nortvedt M, Nilsen R. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant human interferon-alfa-2a: design of a randomised, placebo-controlled, double blind trial in Norway. *Mult Scler* 1996; 1:372-375.
20. Arnason BG. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:641-3.
21. Jacobs L, Salazar AM, Herndon R, Reese PA, Freeman A, Josefowicz R, Cuether A, Husain F, Smith WA, Ekes R, et al. Multicentre double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. *Lancet* 1986;2:1411-3.

22. Milanese C, Salmaggi A, la Mantia L, Corridori F, Nespolo A. Intrathecal beta-interferon in multiple sclerosis. *Lancet* 1988;2:563-4.
23. Milanese C, Salmaggi A, la Mantia L, Campi A, Eoli M, Savoardo M, Bianchi G, Nespolo A. Double blind study of intrathecal beta-interferon in multiple sclerosis: clinical and laboratory results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:554-7.
24. Fernandez O, Antiqu  dad A, Arbizu T, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with natural interferon beta: a multicenter, randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis* 1995;1 Suppl 1:S67-9.
25. Johnson KP, Knobler RL, Greenstein JI, et al. Recombinant human beta interferon treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Pilot study results. *Neurology* 1990; 40 Suppl 1:261
26. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-61.
27. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:662-7.
28. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.
29. Jacobs, L.D., Cookfair, D.L., Rudick, R.A., Herndon, R.M., Richert, J.R., Salazar, A.M., Fischer, J.S., Goodkin, D.E., Granger, C.V., Simon, J.H., Alam, J.J., Bartoszak, D.M., Bourdette, D.N., Braiman, J., Brownscheidle, C.M., Coats, M.E., Cohan, S.L., Dougherty, D.S., Kinkel, R.P., Mass, M.K., Munschauer, F.E., Priore, R.L., Pullicino, P.M., Scherokman, B.J., Whitham, R.H. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
30. Simon, J.H., Jacobs, L.D., Campion, M., Wende, K., Simonian, N., Cookfair, D.L., Rudick, R.A., Herndon, R.M., Richert, J.R., Salazar, A.M., Alam, J.J., Fischer, J.S., Goodkin, D.E., Granger, C.V., Lajaunie, M., Martens, D.A., Meyer, M., Sheeder, J., Choi, K., Scherzinger, A.L., Bartoszak, D.M., Bourdette, D.N., Braiman, J., Brownscheidle, C.M., Whitham, R.H. et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998;43:79-87.
31. Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Gasperini C, Bozzao A, Millefiorini E, Galgani S, Buttinelli C, Perciaccante G, Piazza G, Bozzao L, Fieschi C. Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon-beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:251-8.
32. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
33. OWIMS (Once-weekly Interferon for MS Study Group) Interferon beta-1a in multiple sclerosis: dose-dependent clinical and MRI efficacy. 123rd annual meeting of the American Neurological Association. Montreal, Canada 1998.
34. Johnson, K.P., Brooks, B.R., Cohen, J.A., Ford, C.C., Goldstein, J., Lisak, R.P., Myers, L.W., Panitch, H.S., Rose, J.W., Schiffer, R.B et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
35. Johnson, K.P., Brooks, B.R., Cohen, J.A., Ford, C.C., Goldstein, J., Lisak, R.P., Myers, L.W., Panitch, H.S., Rose, J.W., Schiffer, R.B., Vollmer, T., Weiner, L.P. and Wolinsky, J.S. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50: 701-8.

36. Fazekas, F., Deisenhammer, F., Strasser-Fuchs, S., Nahler, G. and Mamoli, B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;349:589-93.
37. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-81.
38. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402.
39. Likosky WH, Fireman B, Elmore R, Eno G, Gale K, Goode GB, Ikeda K, Laster J, Mosher C, Rozance J, et al. Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1055-60.
40. Dommasch D. Comparative clinical trial of cyclosporine in multiple sclerosis: the pros. *Neurology* 1988;38:28-9.
41. Noseworthy JH, Hopkins MB, Vandervoort MK, Karlik SJ, Lee DH, Penman M, Rice GP, Grinwich KD, Cauvier H, Harris BJ, et al. An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology* 1993;43:1401-6.
42. Edan, G., Miller, D., Clanet, M., Confavreux, C., Lyon Caen, O., Lubetzki, C., Brochet, B., Berry, I., Rolland, Y., Froment, J.C., Dousset, V., Cabanis, E., Iba Zizen, M.T., Gandon, J.M., Lai, H.M., Moseley, I. and Sabouraud, O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1997; 62: 112-8.
43. Silberberg DH. Azathioprine in multiple sclerosis: the cons. *Neurology* 1988;38:24-7.
44. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Nuwer MR. Clinical experience with azathioprine: the pros. *Neurology* 1988;38:20-3.
45. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Frane MV, Tourtellotte WW, Spina CA, Fahey JL. Therapeutic trials in multiple sclerosis: azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 1984;436:361-5.
46. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:20-5.
47. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Syndulko K, Holevoet Howson MI, Lerner CD, Frane MV, Pettler Jennings P. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1018-26.
48. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RAC, McPherson K, Mertin J, Milanese. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338:1051-55.
49. Likosky WH. Experience with cyclophosphamide in multiple sclerosis: the cons. *Neurology* 1988;38:14-8.
50. Carter JL, Hafler DA, Dawson DM, Orav J, Weiner HL. Immunosuppression with high-dose i.v. cyclophosphamide and ACTH in progressive multiple sclerosis: cumulative 6-year experience in 164 patients. *Neurology* 1988;38:9-14.
51. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983;308:173-80.
52. Killian JM, Bressler RB, Armstrong RM, Huston DP. Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:27-30.
53. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441-6.
54. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.

55. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37:30-40.
56. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J, Beutler E. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1994;344:9-13.
57. Poehlau D, Federlein J, Postert T, Sailer M, Bethke F, Kappos L, Haas J, Przuntek H. Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment for patients with primary or secondary progressive multiple sclerosis – outline of a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 1997;3:149-52.
58. Sorensen, P.S., Wanscher, B., Szpirt, W., Jensen, C.V., Ravnborg, M., Christiansen, P., Schreiber, K. and Nordenbo, A. Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity: a randomized single-masked cross-over pilot study. *Neurology* 1996;46:1620-5.

Om teknologien

Bilag 3

Lægemiddelregistrering i EU

Af Jens Ersbøll

Proceduren blev indledt den 29.maj 1998. Rapporteur's (UK) udredningsrapport blev cirkuleret den 22.juli 1998. Ansøgeren besvarede de stillede spørgsmål den 31.august 1998 og Rapporteur vurderede disse i en rapport, der udsendtes den 25.september 1998. CPMP vedtog en positiv opinion den 22.oktober 1998 og anbefalede godkendelse af indikationsudvidelsen til at omfatte patienter med *sekundær progressiv dissemineret sklerose*.

EU-kommissionen fremsendte den 15. december forslag om ændring i markedsføringstilladelsen for Betaferon til medlemslandene. Fristen for indsigelser var 15. januar 1999, og den 26. januar godkendte EU's lægemiddelagentur Betaferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS.

Baggrunden for godkendelse var resultaterne af én randomiseret dobbelt-blind placebokontrolleret klinisk undersøgelse. Patienter med *sekundær progressiv DS* og en EDSS mellem 3 og 6.5 indgik i undersøgelsen. Betaferondosis var uændret fra den oprindeligt godkendte. Undersøgelsen var planlagt til at løbe over 3 år, men blev afbrudt allerede efter godt 2 år, da Kaplan-Meier estimater for de to vigtigste primære endpoints (tid til progression og tid til at blive kørestolsbunden) viste klar adskillelse til fordel for Betaferon-gruppen. Adskillelse af kurveforløbene ses efter 12 måneders behandling og i indtil 33 måneder. Der er ingen oplysninger om behandlingens virkning med længere observationstid.

I omtående tabel er resumeret de væsentligste kliniske resultater af den indsendte dokumentation.

Endpoint	Placebo (n=358)	Betaferon (n=360)	P-value
Time to confirmed progression¹⁾			0.0008
Estimated survival rates ²⁾ 1-year	0.71	0.81	0.0031
<i>Year 2</i>	0.53	0.65	0.0012
<i>Month 33</i>	0.47	0.58	0.0015
Time to become wheelchair-bound²⁾			0.0133
Estimated survival rates (1-year)	0.90	0.96	0.0129
<i>Year 2</i>	0.81	0.89	0.0094
<i>Month 36</i>	0.66	0.77	0.0133
Mean annual relapse rate³⁾	0.64	0.44	0.0002

1) Mantel-Haenszel test for covariance adjusted logrank scores with covariance adjustment for baseline EDSS and stratification adjustment for centre (non-parametric analysis of covariance)

2) Mantel-Cox logrank test with stratification adjustment for baseline EDSS category

3) Mantel-Haenszel test for covariance adjustment for relapses in 2 years prior to study and stratification adjustment for centre

Disse estimerer svarer til en forsinkelse i tid til progression på 6-12 måneder og en forsinkelse på ca. 9 måneder med hensyn til at blive kørestolsbunden.

Om teknologien

Bilag 4

Om specielle forhold vedr. registrering af patientbehandling

Af Nils Koch-Henriksen og Mette Madsen

Hidtidig registrering af behandling af patienter med attakvis DS

Registreringen har fundet sted i Sclerosebehandlingsregistret, der blev oprettet d. 11. oktober 1996 til registrering af behandlingen af patienter med attakvis DS med beta-interferon. Registret har adresse på Rigshospitalet. Det er bemyndiget af Sundhedsministeriet som et offentligt register i sikkerhedsgruppe 3 med H:S som registeransvarlig myndighed. Registret er en art klinisk database, for hvilken H:S betaler driften.

Registret omfatter 2 databaser: Den ene findes i selve Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet, den anden findes i Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (DIKE).

Registreringen finder sted som

- 1) *Primær registrering:* Ved påbegyndelse af behandling rettes fra den pågældende neurologiske afdeling telefonisk henvendelse til DIKE, der i databasen registrerer CPR, for bogstaver, behandlingstype, dato for behandlingsstart og navnet på behandlingssygehuset og DIKE tildeler herefter et fortløbende behandlingsnummer.
- 2) *Klinisk registrering:* Ved behandlingsstart udfyldes på den neurologiske afdeling for hver patient et skema med detaljerede oplysninger, der omfatter personidentifikation, behandlingsnummer, behandlingstype, diagnoseklassifikation, debutår, debutsymptom, samt den neurologiske tilstand i form af Kurtzkes Functional Systems (FS) og Kurtzkes Extended Disability Status Scale (EDSS) samt en række andre parametre med relation til behandlingen. Ved hver efterfølgende behandlingskontrol udfyldes et tilsvarende skema med oplysninger om behandlingen, bivirkninger, attacker, FS og EDSS. Disse skemaer (Case Record Forms – CRF) indsamles fra afdelingerne hver 3. måned og afleveres på Scler-

osebehandlingsregistret på Rigshospitalet. CRF tjener også til dataregistrering for de patienter, der er indgået i det nationale projekt. Her finder inddatering og fejlkontrol sted.

- 3) *Laboratorieanalyser:* For hver behandlingskontrol tages en række rutinemæssige klinisk-kemiske analyser. Laboratorieskemaer for disse afleveres ligeledes til Sclerosebehandlingsregistret på Rigshospitalet og inddateres i en særskilt database.

Primær registrering med tildeling af et behandlingsnummer har ved behandlingen af attackvis DS vist sig at være af afgørende betydning for komplementegraden af registreringen, og en ekstra sikkerhed og kilde til fejlcheck.

Primær registrering vil derfor også være en uomgængelig nødvendighed ved behandling af sekundær progressiv DS. Denne registrering vil dog formentlig fremover evt. kunne finde sted på Sclerosebehandlingsregistret i stedet for i DIKE.

Klinisk registrering finder sted på basis af CRF. Da der til behandlingsregistreringen fra starten var knyttet en randomiseret undersøgelse, har dataindsamlingen hidtil fundet sted i forbindelse med monitorering. Denne monitorering er blevet ydet af monitoreringsfirmaet MEDDOC ApS. Regningen for monitoreringen betales af medicinfirmaet SERONO, der også har betalt trykningen af CRF, men i øvrigt på ingen måde medvirker ved eller har indseende i studiet. Monitoreringen ophører pr. 1. november 1999, hvorefter der må findes andre veje til at sikre fuldstændige indberetninger.

Fremtidig registrering af behandlingen af patienter med sekundær progressiv DS

I lighed med beta-interferon-behandling af attackvis DS vil der også ved behandling af patienter med sekundær progressiv DS blive behov for registrering af behandlingen i en central database. Registreringen giver mulighed for at monitorere behandlingen og oplyser dens fordeling på amter, på aldersgrupper og på sværhedsgrad af sygdommen samt forløbet af sygdommen efter start af behandlingen. Bilag 9 og 10 indeholder registreringsskema til henholdsvis første og kontrol besøg.

Den fremtidige registrering planlægges at skulle finde sted efter samme mønster som beskrevet ovenfor ved registrering af be-

handling af attackvis DS. Det vil fortsat være nødvendigt med en primær registrering og en klinisk registrering. Den kliniske registrering vil finde sted på basis af nye og forenklede CRF, der udvikles specifikt til behandlingen og patienttypen. Det vil blive overvejet hvilke fremtidige foranstaltninger, der evt. skal erstatte monitorering til sikring af kompletthed og validitet af indberetningerne.

Ændring eller udvidelse af registerforskrifterne vil ikke være nødvendig ved inddragelse af nye patienttyper i registreringen.

Sclerosebehandlingsregistrets adresse:

c/o Scleroseregistret,
Rigshospitalet afsn. 7013
Tagensvej 20
2200 København N
Telefon 35 45 78 80
Telfax 35 36 24 94

Kontaktperson:
Nils Koch-Henriksen

Om teknologien

Bilag 5

Estimering af antal patienter med sekundær progressiv DS

Af Nils Koch-Henriksen

Antallet af patienter med sekundær progressiv DS i Danmark, der kan komme i betragtning til behandling med Betaferon, er ukendt, men det vil være muligt at danne nogle tilnærmede estimater ud fra en kombination af 1) relativt sikre aldersspecifikke prævalenstal, 2) opgørelser i en tværsnitsundersøgelse af en afgrænset dansk DS population over fordeling på disabilitet i forskellige aldersgrupper samt 3) helt intuitive skøn over, hvor mange patienter blandt udvalgte grupper, der vil opfylde behandlingskriterier eller i det hele taget vil ønske behandling. Hertil kommer, at behandlingskriterierne vil give plads for individuelle kliniske skøn i væsentlig højere grad, end det var tilfældet ved de oprindelige behandlingskriterier for attackvis DS.

TABEL 1

Estimeret fordeling på alder og DSS hos prævalente DS patienter i Danmark

Alder	DSS 0-3	DSS 4-7	DSS 8-9
0-29	139	186	0
30-39	394	488	169
40-49	298	963	505
50-59	264	794	460
60-69	147	495	678
70+	0	247	643
Total	1241	3172	2455

Tabel 1 viser aldersfordeling af prævalente DS patienter i Danmark. I tabellen er desuden vist fordelingen på DSS, som er forløberen for EDSS-skalaen for disabilitet, og ækvivalent med denne men med færre trin. (Disse tal stammer fra en database oprindeligt oprettet i forbindelse med et analytisk epidemiologisk studie indbefattende alle opsporlige og tilgængelige patienter, der i 1882-1984 var i live og havde bopæl i Fyns Amt (1). Eneste afvigelse fra

den totale DS population var, at patienter > 75 år blev ekskluderet fra det fynske studie).

Nedenfor er beregnet antallet af patienter, der i de kommende år vil være i behandling under den nuværende indikation, attackvis DS, samt antallet af patienter, der *udover dette* vil være i behandling i de kommende år, såfremt behandlingstilbuddet udvides.

Skøn over antal patienter, der alene under den hidtidige indikation attackvis DS vil være i beta-interferon-behandling fremover

Selvom indikationen for beta-interferon-behandling ikke ville blive udvidet til også at omfatte patienter med sekundær progressiv DS, vil et stigende antal patienter fremover være i behandling på den oprindelige indikation. Baseret på de hidtidige erfaringer kan der beregnes skøn over antallet af disse patienter. Skønnet er baseret på, at ca. 180 af den årlige tilgang af DS patienter på et tidspunkt vil komme i behandling, og at den årlige ophørsrate vil være 10%. Det må antages, at det samlede antal patienter i behandling i løbet af en længere årrække asymptotisk vil nærme sig ca. 1700, således at tilgang og ophør vil være lige store. Skønnene er anført i tabel 2. Gruppen af patienter, der er kommet under behandling på indikationen attackvis DS, vil indeholde mange, der undervejs er gået ind i den sekundært progressive fase.

TABEL 2

Antal DS patienter, der er i de kommende år vil være i behandling alene baseret på de oprindelige kriterier for behandling af patienter med attackvis DS

Tidspunkt	I behandling ved periodens begyndelse	Igang sætning af nye patienter	Udgår af behandling	Antal patient-behandlingsår
1.8.1998	539	200	64	607
1.8.1999	676	200	77	737
1.8.2000	799	180	88	845
1.8.2001	891	180	98	932
1.8.2002	973	180	106	1010
1.8.2003	1047	180	113	1080
1.8.2004	1114	180	120	1144
1.8.2005	1174	180	126	1201
1.8.2006	1228	180	131	1252
1.8.2007	1277	180	136	1299

Skøn over mer-behandlingen ved udvidelse af behandlingskriterierne til også at omfatte patienter med sekundær progressiv DS

Puljen af patienter med sekundær progressiv DS

Det må anses for sandsynligt, at det hovedsageligt vil blive patienter i DSS-gruppen 4-7, der vil være kandidater til behandlingen, idet denne gruppe overvejende vil bestå af patienter med sekundær progressiv DS. Selvom behandlingen tilbydes alle aldersgrupper, er det dog sandsynligt, at en betragtelig del af patienter over 60 år vil undslå sig behandlingen. Det skønnes, at 1500-2000 patienter i givet fald vil søge eller kunne modtage tilbud om behandling.

Løbende tilgang af nye patienter med sekundær progressiv DS.

Udover denne eksisterende pulje af patienter vil der være en løbende tilgang af nye patienter, der kommer i den sekundært progressive fase af DS. Tilgangen af nydiagnosticerede patienter med DS er ca. 250 pr. år. Influx af patienter i den sekundært progressive fase antages at være ca. 200 pr. år efter fradrag af patienter med primær progressiv DS. Ca. 40 af disse vil have relativ inaktiv sygdom med ingen eller meget langsom progression uden behov for behandling. Således skønnes 160 nye patienter med sekundær progressiv DS hvert år at få behov for behandling. Imidlertid vil *sandsynligvis ca. 120 af disse allerede være i behandling* fra den atakvise fase, således at tilgangen af nye behandlingskrævende patienter med sekundær progressiv DS vil være af størrelsesordenen 40 patienter pr. år.

Behandlingsophør

Ved skøn over behandlingsvarigheden af patienter med sekundær progressiv DS må det tages i betragtning, at den gennemsnitlige restlevetid fra EDSS 5 er ca. 18 år. Anbefalingen af behandlingsstop ved EDSS 7,5 (se referenceprogrammet for behandling af sekundær progressiv DS – kapitel 4) vil i sig selv også begrænse den forventede behandlingsvarighed. Fra tabel 9, bilag 8, 2. række – den “divergente” model – kan det udregnes, at den gennemsnitlige opholdstid fra midt i DSS 5 til midt i DSS 7 (sv.t. EDSS 7,5) vil være ca. 8,4 år. Ud fra dette skønnes, at behandlingsvarigheden for patienter med sekundær progressiv DS i gennemsnit vil være relativ kort, ækvivalent til en årlig ophørsrate på 15% af de til enhver tid behandlede, hvilket er anvendt i kalkulationerne i tabel 3.

TABEL 3**Skøn over merbehandlingsmængden sekundær progressiv DS**

År	I behandling ved årets start	Igang sætning af patienter fra puljen (1500)	Tilgang af nye patienter	Udgået af behandling	Antal patient-behandlingsår
1	0	500	40	41	249
2	499	500	40	115	711
3	924	300	40	164	1012
4	1100	200	40	183	1128
5	1157	0	40	177	1088
6	1020	0	40	156	962
7	904	0	40	139	854
8	805	0	40	123	764
9	722	0	40	111	686
10	651	0	40	101	620

Konklusion

Ved udvidelse af behandlingskriterierne vil den store tyngde ligge i puljen af patienter med sekundær progressiv DS, der i dag venter på behandling, mens den efterfølgende tilgang af nye patienter med sekundær progressiv DS vil være beskeden, da de fleste af disse patienter i forvejen vil være i behandling for attakvis DS.

Når således en væsentlig del af nye patienter i den sekundært progressive fase allerede er kommet i behandling i den attakvise fase, mindskes forskellen mellem de to scenarier.

Når puljen af patienter med sekundær progressiv DS på ca. 1500 med tiden har været igennem og har afsluttet behandlingen, vil der indstille sig en ligevægt, således at antallet af merbehandlede patienter – under forudsætning af en tilgang på 40 pr. år og frafald på 15% pr. år – vil ligge stabilt omkring 260. Denne ligevægt forventes at indtræde efter ca. 12-14 år.

Forøgelsen i antal patienter i behandling ved en udvidelsen af behandlingstilbuddet vil derfor først og fremmest udgøres af den eksisterende pulje af patienter i den sekundært progressive fase, dvs. 1500 patienter, der behandles i gennemsnitligt 5-10 år.

En udvidelse af behandlingstilbuddet vil derfor kun på kort sigt – men ikke på længere sigt – betyde en væsentlig behandlingsudvidelse.

REFERENCER TIL BILAG 5

1. Koch-Henriksen N. An epidemiological study of multiple sclerosis. Familial aggregation social determinants, and exogenic factors. Acta Neurol Scand 1989;124 Suppl:1-123.

Om patienten

Bilag 6

Behandling med beta-interferon ud fra et patientperspektiv

Af Ulla Christensen

I de hidtil gennemførte klinisk kontrollerede undersøgelser er der foretaget sammenligninger mellem skleroseramte behandlet med henholdsvis beta-interferon og placebo. Såfremt behandlingstilbuddet i Danmark udvides til at omfatte patienter med sekundær progressiv sklerose, forventes der ikke gennemført kliniske undersøgelser, som omfatter placebobehandling. En evaluering af beta-interferon-behandling blandt patienter med sekundær progressiv sklerose vil derfor alene kunne omfatte en “før- og eftersammenligning”. Der vil ved fortolkningen skulle tages højde for, at sygdommens jævnt fremadskridende forløb indebærer, at et positivt behandlingsresultat ikke blot er et spørgsmål om, at “efter” er bedre end “før”, men tillige det forhold at “efter” kan være dårligere end “før”, men bedre end uden behandling.

Den væsentligste gevinst ved behandling af skleroseramte med beta-interferon er en forbedring af patienternes livskvalitet. Ved anvendelse af anerkendte spørgeskemainstrumenter til måling af patienternes livskvalitet vil der kunne skabes et grundlag for sammenligninger mellem effekten af forskellige behandlingstilbud til skleroseramte samt mellem skleroseramte og andre patienter med kroniske lidelser.

Spørgeskemaundersøgelse

Spørgeskemaet skal omfatte spørgsmål, som kan belyse såvel effekten af beta-interferon, som forhold knyttet til behandlingen. Skemaerne foreslås at være patientidentificerbare, således at der skabes mulighed for en sammenstilling af den klinisk vurderede helbredstilstand (EDSS) og patienternes egen vurdering (HRQOL – Health Related Quality Of Life) samt opfølgning af patientgruppen med hensyn til sygelighed og dødelighed. I flere undersøgelser (3 og 4) er der konsistens mellem EDSS og QOL.

Det forudsættes, at patienterne udfylder et spørgeskema:

- ❖ ved behandlingens start (incl. de, som fravælger behandlingen),
- ❖ ved ophør med behandlingen,
- ❖ 1½ år efter behandlingsstart (incl. de som er ophørt med eller har fravalgt behandlingen) og
- ❖ eventuelt 5 år efter behandlingsstart.

Ved behandlingsstart og ved behandlingsophør udleverer den behandlende afdeling spørgeskemaet til patienterne, mens spørgeskemaet 1½ år efter behandlingsstart fremsendes til patienterne af den for spørgeskemaundersøgelsen ansvarlige.

Selvom nogle af patienterne vil skulle have hjælp til udfyldelse af spørgeskemaet, giver erfaringerne fra gennemførte danske undersøgelser blandt skleroseramte anledning til at forvente en tilstrækkelig stor svarprocent til, at resultaterne af undersøgelsen bliver repræsentative. En dansk spørgeskemaundersøgelse blandt skleroseramte i behandling med beta-interferon vil kunne bidrage væsentligt, også internationalt, til belysning af behandlingen og dens effekt ud fra et patientperspektiv.

Indhold af spørgeskema

- a) demografiske karakteristika: køn, alder, bopæl, bostatus, erhvervsaktivitet, sygefravær
- b) helbredstilstand
- c) patienternes selv vurderede helbredstilstand
- d) sygdomsspecifikke gener
- e) funktionsevne i forbindelse med specifikke aktiviteter + brug af hjælpemidler
- f) tidspunkt for sidste attack + antal inden for sidste 1½ år
- g) tidspunkt for anden behandling/genoptræning (betydning for b,c og d)
- h) behandlingen (information, bivirkninger, komplikationer, øget kontakt med sundhedsvæsenet)
- i) anden sygdom (midlertidig og kronisk)
- j) forventninger til behandlingen
- k) patienternes vurdering af behandlingseffekt
- l) patienternes værdisætning af kliniske effektmål (undgået attack, udskudt invaliditet).

Patienternes helbredstilstand (punkt b) foreslås opgjort ved anvendelse af EuroQol. Det er et standardiseret, generisk måleinstrument, som er udviklet til at beskrive og vurdere helbredstilstanden blandt patienter og i befolkningen generelt. EuroQol består af et 5-dimensionelt klassifikationssystem, der dækker bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depressioner. Hver af disse dimensioner har 3 niveauer. Vurderingen af patienternes helbredstilstand foretages ved udfyldelse af klassifikationssystemet og en måleskala med værdier fra 0 til 100 (VAS=Visuel Analog Skala). Det generelle perspektiv og værdisætningen i form af et enkelt indeks gør EuroQol velegnet til vurdering af nytte og effekt i forbindelse med MTV og økonomiske evalueringer (5). EuroQol er indkluderet som måleinstrument i en britisk analyse af beta-interferon (3). En dansk EuroQol-oversættelse blev godkendt i 1996. DIKE har tidligere gennemført 2 repræsentative interviewundersøgelser af voksenbefolkningens helbred og sygelighed, kaldet DIKE's sundheds- og sygelighedsundersøgelser, og der vil blive gennemført endnu en i løbet af 1999. EuroQol forventes at indgå i DIKEs undersøgelse i 1999.

De skleroseramtes helbredstilstand foreslås endvidere beskrevet mere specifikt og detaljeret via en række spørgsmål om sygdomsspecifikke gener og yderligere spørgsmål vedrørende funktionsniveau (punkt d og e). Udover at gøre spørgeskemaet mere følsomt for ændringer i patienternes helbredstilstand vil inklusion af disse spørgsmål tillige muliggøre sammenligninger med helbredstilstanden blandt skleroseramte indlagt til genoptræning på Sclerosehospitalerne i Ry og Haslev. Fra 1. januar 1999 gennemføres rutinemæssigt en evaluering af Sclerosehospitalernes behandling ud fra et patientperspektiv. I det engelske cost-utility studie (3) foreslås, at et standardskema (som EuroQol) suppleret med sygdomsspecifikke spørgsmål anvendes i fremtidige undersøgelser af beta-interferons effekt ud fra et patientperspektiv.

Antallet af angreb er et af de kliniske effektmål ved behandling med beta-interferon. Dertil kommer, at patienternes livskvalitet afhænger af, hvornår de sidst har haft et angreb, da effekten af et angreb kan strække sig over flere måneder.

REFERENCER TIL BILAG 6

1. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perspective and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 1997;314:1580-3.
2. European Study Group on Interferon beta 1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
3. Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Mille P, Thomas S, Bates D. A cost utility study of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 1998;2(4).
4. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Meyers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995;4:187-206.
5. Gudex C, Sørensen J. EuroQol: Et generisk mål for helbredstilstand. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1998;76:1339-45.

Om patienten

Bilag 7

Patienternes funktionsniveau set i relation til Kurtzkes expanded disability status scale – EDSS

Af Hans Jacob Hansen

EDSS-skalaen er en neurologisk skala som graduerer handicaps forårsaget af sklerose i et kontinuum fra 0 (normal neurologisk undersøgelse) til 10 (død pga. DS) i 20 trin. Skalaen opererer altså med halve trin.

Skalaen blev oprindeligt udviklet på basis af en udtalt klinisk erfaring af en neurologisk specialist i sklerose. Skalaen vurderer i pointene fra 0 til 3 (3,5) først og fremmest symptomer og objektive tegn. Fra 4,0 til 7,5 vurderer den først og fremmest graden af mobilitet. Scorer en patient mere end 7,5 point, er der tale om svær neurologisk handicap med stigende grad af behov for hjælp til alle basale funktioner.

Skalaen er den mest benyttede skala i større behandlingsstudier, er kendt over hele den vestlige verden. Den har en række indbyggede problemer, men til trods for forsøg på at indføre andre skalaer, er EDSS stadig den internationalt mest benyttede og kendte. Skalaen tilgodeser i mindre grad overekstremitetsfunktion og kognitive forstyrrelser.

I området fra scoringer på 0 til 3,5 er patienterne velfungerende og med få og forholdsvis lette symptomer. Patienten går ubesværet og uden nogen form for hjælpemidler.

Fra 4,0 og til 7,0 findes størsteparten af de patienter, der kan forventes at skulle behandles på indikationen kronisk progressiv sklerose.

En patient, der har en score på 4,0, har begyndende gangbesvær. Patienten har en begrænset gangdistance til omkring en halv kilometer, måske lidt mere, uden hjælpemidler og vil ofte have rimeligt fungerende overekstremiteter. Der kan være lettere vandladningssymptomer, men patienten er fuldstændig selvhjulpne, oppe hele dagen, med visse gener. I dette stadie og de følgende vil en almen træthed gøre sig gældende, og der vil også i stigende omfang hos en del af patienterne være kognitive pro-

blemer med vanskeligheder med hukommelse og koncentrations-evne.

Disse problemer øges gradvist med stigende score. En patient, der befinder sig på trin 6,0, har behov for ganghjælpemidler i form af stok eller albuestok for blot at kunne gå omkring 100 meter uden hvil. Dette har naturligvis en række konsekvenser i dagligdagen mht. transport. Det vil for en sådan patient ofte være nødvendigt at have rådighed over bil. Der er behov for øget hvile. De fleste patienter på dette trin vil være uden mulighed for at klare erhvervsarbejde. Udover symptomer fra underekstremiteterne med kraftnedsættelse, styringsbesvær og nedsat gangdistance vil der ofte være andre symptomer med kraftnedsættelse også i armene, dog ikke i en sådan grad at patienten ikke kan være selvhjulp. Endvidere vil der i varierende grad være vandladningsgener, ofte i form af hyppig og bydende vandladning. Føleforstyrrelser indgår også ofte som et problem, ligesom en del af disse patienter vil have øjensymptomer med nedsat syn og besvær med at læse.

På skalatrinene fra 5,5 til 7,5 sker der klare ændringer blot ved spring i skalaen på et halvt point. Fra en score på 6,5 er der behov for albuestok eller rollator (gangvogn) og gangdistancen er begrænset til omkring en snes meter. Ved en gangfunktion på under 5 meter – selv med hjælp – scorer patienten 7,0 og vil i praksis være henvist til at benytte kørestol i vid udstrækning. Patienten kan ofte selv være i stand til at køre denne håndbetjente kørestol og vil i en del tilfælde også være i stand til selv at klare forflytninger fra seng til stol, fra stol til toilet og lignende. Men ofte gør der sig betydelige svingninger gældende, således at patienterne ved træthed har behov for hjælp og også ofte har behov for en vis hjælp til nedre hygiejne og påklædning.

Ved en scoringsværdi på 7,5 er patienten i praksis kørestolspatient, kan have støttefunktion, men har behov for hjælp i transfersituationer. Hjælperbehovet er her klart også afhængigt af, i hvilken udstrækning der er påvirkning af syn, vandladning, afføringsfunktion samt kognitive funktioner.

Først ved en score på 8,0 har patienten totalt ophævede funktioner af underekstremiteterne. Disse patienter vil ofte i forflytningssituationer skulle forflyttes ved hjælp af lift, kan have varierende grad af funktion i overekstremiteterne, men skal have hjælp i relation til badning, påklædning, toiletbesøg, ofte have maden skåret ud og anrettet, men kan i de fleste tilfælde spise selv.

Ved score over 8,0 er patienterne svært handicappede og afhængige af hjælp til stort set alle funktioner døgnet igennem.

Bilag 8

Vurderinger af økonomiske konsekvenser af beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS

Af Nils Koch-Henriksen, Anne-Mette Janum og Jes Søgaard

I dette bilag vil der blive foretaget skøn over omkostningerne ved beta-interferon-behandling af patienter med sekundær progressiv DS. Beregningerne vil blive foretaget henholdsvis for de patienter, der er og vil komme i behandling på den nuværende indikation, atakvis DS, samt for de patienter, der yderligere vil blive sat i behandling, såfremt behandlingstilbuddet udvides til også at omfatte patienter med sekundær progressiv DS.

Forudsætningerne for at foretage kvalificerede skøn over omkostningerne ved behandling med beta-interferon er til stede, idet der findes pålidelige estimater over størrelsen på den del af DS-populationen, der vil opfylde kriterier for behandling med beta-interferon. Man har desuden erfaringer fra behandling af atakvis DS, som gør det muligt at skønne de primære omkostninger ved behandlingen, og præparatets pris kendes.

Ud fra skøn vedrørende kvantiteten og kvaliteten af de positive effekter af behandlingen vil det være muligt at beregne konsekvenserne i sygehusvæsenet og delvis i primærsektoren. Omkostningskonsekvenser kan opgøres på flere forskellige måder. Vi har sondret mellem fire forskellige opgørelsesformer.

1. Det fysiske ressourceforbrug, for eksempel antallet af speciallægetimer eller antallet af sengedage.
2. Nominelle kroneomkostninger er det fysiske ressourceforbrug multipliceret med en enhedspris, for eksempel antal speciallægetimer multipliceret med timesats.
3. Samfundsøkonomiske omkostninger er værdien af ressourceforbruget i alternativ anvendelse, for eksempel, at de forbrugte speciallægetimer kunne være kommet andre patienter til gode.

4. Udgifter, der på et tidspunkt vil fremgå på et regnskab, for eksempel bruttolønudgift til en ekstra speciallæge.

Opgørelsesformerne 2-4 er forskellige måder at værdisætte samme fysiske ressourceforbrug på. Opgørelsesform 2 forudsætter øjeblikkelig, fuldkommen og kontinuert tilpasning i behandlingssystemet til små ændringer i ressourcetrækket. Hvis dette var tilfældet ville opgørelsesformerne 2 og 4 stemme overens. Hvis de under opgørelsesform 2 anvendte enhedspriser endvidere målte værdien ved alternativ anvendelse, ville de nominelle kroneomkostninger stemme overens med de samfundsøkonomiske omkostninger. Ingen af disse antagelser kan forventes at være opfyldte, hvorfor opgørelsesform 2 typisk vil overvurdere omkostninger og ikke mindst omkostningsbesparelserne.

Den rene udgiftsbetragtning vil på den anden side kunne undervurdere de samfundsøkonomiske omkostninger. Det typiske eksempel er, hvis det forbrugte antal speciallægetimer ikke udløser en opnormering for afdelingen, og derfor betyder mindre tid til andre patienter på afdelingen, medmindre der forekommer overkapacitet af speciallægetid på afdelingen.

Vi har valgt at anlægge både en nominal omkostningsbetragtning og en udgiftsbetragtning.

Omkostninger i hospitalssektoren

De direkte omkostninger, forbundet med en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet, vil kunne beregnes, idet udgifterne ved behandling pr. patient kan estimeres med ret god sikkerhed. Der henvises til bilag 5 med hensyn til skøn over antallet af patienter, der antages at opfylde nye behandlingskriterier. Antallet ligger som anført sandsynligvis mellem 1500 og 2000 på landsplan.

Hvis behandlingenstilbuddet udvides, betyder det imidlertid ikke, at alle patienter straks kommer i behandling. Speciallægekapaciteten på de neurologiske afdelinger er i forvejen de fleste steder beslaglagt af andre opgaver og den nuværende behandling af atakvis DS, hvor der også hele tiden tilkommer nye patienter (137 nye patienter med atakvis DS er blot i perioden 1. juli – 3. dec. 1998 blevet sat i behandling med interferon-beta). Det skønnes, at der i løbet af det første år efter en eventuel frigivelse maximalt kan blive sat 600 patienter med sekundær progressiv DS i behandling.

TABEL 1**Anslået forbrug af behandlingsydelser i de k
eksisterende tilbud om beta-interferon-behandling for attackvis DS**

År	Antal patienter overført fra foregående år	Antal patient- behandlings- måneder	Nye patienter	Antal start- besøg hos speciallæge å 2,5 timer	Antal kontrol- besøg hos speciallæge å 1,5 timer	Antal start- besøg hos sygeplejerske å 3 timer	Antal kontrol besøg hos sygeplejerske å 2,5 timer
1	539	7.284	200	200	1.264	200	2.511
2	676	8.844	200	200	1.525	200	3.033
3	799	10.140	180	180	1.735	180	3.455
4	891	11.184	180	180	1.909	180	3.803
5	973	12.120	180	180	2.065	180	4.115
6	1047	12.960	180	180	2.206	180	4.397
7	1114	13.728	180	180	2.333	180	4.651
8	1174	14.412	180	180	2.447	180	4.879
9	1228	15.024	180	180	2.550	180	5.085
10	1277	15.588	180	180	2.643	180	5.271

Note: Der henvises til bilag 5. I skønnet er medtaget en årlig ophørsrate på 10%.

Tabel 1, der bygger på tabel 2 i bilag 5, viser det antal patienter, der skønnes at komme i behandling de kommende 10 år på baggrund af det nuværende behandlingstilbud. Det vil sige patienter i den attackvise fase og patienter i den sekunder progressive fase, der var påbegyndt behandling med beta-interferon, mens de var i den attackvise fase og som må forventes at fortsætte behandling. Da overgang til den sekundært progressive fase ikke i sig selv medfører stop af behandlingen, inkluderes omkostningerne, disse patienter påfører samfundet, ikke i meromkostningen ved behandlingsudvidelse, idet disse omkostninger vil forekomme inden for den eksisterende indikation. Tabel 1 viser antallet af ydelser, udtrykt i antal behandlingsmåneder, antal og varighed af speciallæge- og sygeplejerskekonsultationer. På den baggrund er der i tabel 2 beregnet de direkte omkostninger til medicin, personale og undersøgelser.

Af tabel 2 fremgår de samlede udgifter til behandlingsydelser vil stige fra knap 59 mio. kr. til godt 125 mio. kr. i år 10.

TABEL 2

Skønnede omkostninger forbundet med de første 10 års behandlingssydelser under det eksisterende tilbud om behandling af attackvis DS

År	Forbrug af interferon-beta kr.	Forbrug af special- lægetimer kr.	Forbrug af sygeplejerske- timer kr.	Forbrug af sekretær- timer kr.	Laboratorie- undersøgelser kr.	Neutraliserende antistoffer kr.	I alt kr.
1	55.402.104	704.424	990.480	63.928	732.000	948.500	58.840.936
2	67.267.960	819.525	1.178.400	75.325	862.000	1.143.750	71.346.964
3	77.124.840	897.435	1.321.560	83.622	957.500	1.301.250	81.686.207
4	85.065.504	974.169	1.446.840	91.220	1.044.500	1.431.750	90.053.983
5	92.184.720	1.042.965	1.559.160	98.032	1.122.500	1.548.750	97.556.127
6	98.573.760	1.105.146	1.660.680	104.189	1.193.000	1.654.500	104.291.275
7	104.415.168	1.161.153	1.752.120	109.734	1.256.500	1.749.750	110.444.425
8	109.617.672	1.211.427	1.834.200	114.712	1.313.500	1.835.250	115.926.761
9	114.272.544	1.256.850	1.908.360	119.210	1.365.000	1.912.500	120.834.464
10	118.562.328	1.297.863	1.975.320	123.271	1.411.500	1.982.250	125.352.532

Tabel 3 viser skøn over det ekstra antal patienter, der vil kunne komme i behandling ved udvidelse af behandlingstilbuddet, og hvad det vil medføre af behandlinger og undersøgelser. Denne tabel indeholder således ikke de patienter, der allerede er kommet i behandling på den eksisterende indikation, når de går ind i den sekundært progressive fase.

TABEL 3

Anslået merforbrug af behandlingsydelser til patienter med sekundær progressiv DS de første 10 år efter en evt. udvidelse af behandlingstilbuddet

År	Overført	Nye ptt.	Antal patient- behandlings- måneder	Antal ambulante startbesøg hos speciallæge å 2,5 timer	Antal kontrol- besøg hos speciallæge å 1,5 timer	Antal start- besøg hos sygeplejerske å 3 timer	Antal kontrol- besøg hos sygeplejerske å 2,5 timer
1	0	540	2.994	540	634	540	1.233
2	499	540	8.532	540	1.558	540	3.071
3	924	340	12.144	340	2.109	340	4.190
4	1.100	240	13.536	240	2.317	240	4.614
5	1.157	40	13.056	40	2.187	40	4.371
6	1.020	40	11.544	40	1.934	40	3.865
7	904	40	10.248	40	1.719	40	3.435
8	805	40	9.168	40	1.537	40	3.071
9	722	40	8.232	40	1.383	40	2.763
10	651	40	7.440	40	1.251	40	2.499

Der henvises til bilag 5 tabel 3. Antal start- og kontrolbesøg er baseret på referenceprogrammet kap. 4.

Opgørelserne i tabel 1 og tabel 3 er baseret på, at patienterne skal undersøges af speciallægen ved start, efter 3 og 6 måneder og derefter hver 6. måned, samt hos sygeplejersken ved start, efter 1, og 3 måneder og derefter hver 3. måned. Tidsforbruget hos de sekundært progressive patienter kan vise sig at være noget større end ved attackvis DS, idet der er tale om patienter med mere fremskreden sygdom. Der vil ikke være behov for ekstra MR-skanninger som følge af behandlingen.

TABEL 4

Skønnede meromkostninger forbundet med de første 10 års forbrug af behandlingsydelser ved indikationsudvidelse.

År	Omkostninger ved forbrug af Betaferon kr.	Omkostninger ved forbrug af speciallægetimer kr.	Omkostninger ved forbrug af sygeplejersketimer kr.	Omkostninger til sekretær kr.	Omkostninger til laboratorieundersøgelser kr.	Omkostninger til Neutraliserende antistoffer kr.	I alt kr.
1	22.726.728	676.494	673.560	51.265	587.000	475.500	25.190.547
2	64.894.392	1.083.978	1.338.840	91.613	1.049.000	1.168.500	69.626.323
3	92.367.264	1.179.969	1.665.160	106.940	1.224.500	1.581.750	98.115.583
4	102.954.816	1.198.197	1.764.720	111.656	1.278.500	1.737.750	109.045.638
5	99.303.936	993.867	1.590.720	97.246	1.113.500	1.640.250	104.739.519
6	87.803.664	882.294	1.408.560	86.198	987.000	1.450.500	92.618.216
7	77.946.288	787.479	1.253.760	76.810	879.500	1.289.250	82.233.087
8	69.731.808	707.217	1.122.720	68.862	788.500	1.152.500	73.571.857
9	62.612.592	639.303	1.011.840	62.138	711.500	1.037.250	66.074.623
10	56.588.640	582.091	916.800	56.374	645.500	938.250	59.726.655

Note: Estimaterne er baseret på tabel 3 og 1998-priser.

Prisberegningerne i tabel 2 og tabel 4 er baseret på aktuelle priser for Betaferon (kr. 7.606 pr. patientmåned), samt takster for speciallæger (kr. 294/time), sygeplejersker (kr. 144/time) og sekretærer (kr. 131/time). Omkostninger til laboratorieundersøgelser er skønnet til 500 kr. pr. undersøgelse og omkostninger til måling af neutraliserende undersøgelser er 750 kr. pr. måling.

Tabel 3 og tabel 4 viser en opgørelse over det ekstra medicinforbrug, personaleforbrug og forbrug til undersøgelser samt omkostningerne ved dette merforbrug, som er en konsekvens af en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet. Det skal igen erindres, at patienter, der er sat i behandling under det oprindelige behandlingstilbud forventes at fortsætte med behandlingen langt ind i den sekundært progressive fase uafhængigt af, om behandlingstilbuddet udvides.

I tabel 4, hvor de direkte meromkostninger til medicin, personale og undersøgelser ved udvidelse af behandlingstilbuddet er beregnet, ses, at udgifterne vil stige fra godt 25 mio. kr. til knap 109 mio. kr i år 4, hvorefter de falder til knap 60 mio. kr. i år 10.

Hvis ekstra læge- og sygeplejersketid ikke udløser opnormeringer, er forbruget ikke udtryk for en kontant udgift og omfanget er overvurderet.

Omkostningerne for den enkelte sygehusenhed kan skønnes ud fra størrelsen af den pågældende enheds befolkningsgrundlag og vil typisk være mellem 1/10 og 1/20 af de landsdækkende tal i skemaet.

Transportomkostninger

I modellen er omkostninger for patienternes transport til ambulante undersøgelser forsøgt indregnet. Gruppen af patienter, der behandles for attakvis DS antages at være uden egentransport i 40% af tilfældene mens gruppen, der merbehandles som følge af en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet antages at være uden egentransport i 60% af tilfældene. Det skønnes, at den gennemsnitlige transportvej pr. taxatransport vil være 2 x 10 km til en kilometertakst på 10 kr. Nedenstående tabel 5¹ viser udgiften til taxakørsel for hver af de 10 år.

TABEL 5
Udgifter til taxa-transport

År	Antal besøg (samtlige besøg)		Udgift		Total udgift
År	Antal besøg ved eksist. beh.tilbud, heraf 40% i taxa	Antal mer-besøg ved udv. beh.tilbud, heraf 60% i taxa	Eksist. beh.tilbud: taxa-udgift 40%*20 km å kr. 10	Udv.beh.tilbud: mer-udgift til taxa 60%*20 km å kr. 10	
1	2.730	1.808	218.400	216.960	435.360
2	3.250	3.656	260.000	438.720	698.720
3	3.650	4.558	292.000	546.960	838.960
4	3.998	4.874	319.840	584.880	904.720
5	4.310	4.414	344.800	529.680	874.480
6	4.592	3.908	367.360	468.960	836.320
7	4.846	3.478	387.680	417.360	805.040
8	5.074	3.114	405.920	373.680	779.600
9	5.280	2.806	422.400	336.720	759.120
10	5.466	2.542	437.280	305.040	742.320

Note: Antal besøg er baseret på hhv. tabel 1 kolonne 6 og 7 for det eksisterende behandlingstilbud og tabel 3 kolonne 7 og 8 for det udvidede tilbud. Se fodnote 1 ved tabel 5.

¹ I tabel 5, 6, 7 og 8 vil omkostningerne for de to patientgrupper stå ved siden af hinanden. Den første spalte vil indeholde tal for patienter sat i behandling under den eksisterende indikation (i tabellen forkortet eksist. beh.tilbud). Den anden spalte vil være tal for patienter, der vil blive sat i behandling ved udvidet indikation (i tabellen forkortet udv. beh.tilbud).

Tabel 5 viser, at udgifterne til taxa-transport for det eksisterende behandlingstilbud vil være jævnt stigende fra 218.000 til godt 437.000 kr. efter 10 år. Merudgiften ved udvidelse af behandlingstilbuddet vil stige fra knap 217.000 kr. i år 1 til knap 585.000 kr. i år 4, hvorefter den vil falde til omkring 305.000 kr. i år 10.

Omkostninger i primærsektoren

Det må antages, at ca. 10% af patienterne, der behandles på indikationen attakvis DS og 30% af patienterne, der behandles på indikationen sekundær progressiv DS ikke er i stand til at foretage selvinjektion subsidiært injektion ved ægtefællen eller andet familiemedlem. I disse tilfælde skal injektionerne foregå ved hjemmesygeplejerske eller evt. hos praktiserende læge eller i scleroseambulatoriet, hvis patienten bor tæt på. Injektionen skal gives hver anden dag (182 gange pr. år). En hjemmesygeplejerske koster 147 kr. i timen (jf. opgørelse over Odense kommune, 1998). Det antages, at dette besøg tager 20 minutter. Af tabel 6 ses, at den skønnede udgift til hjemmesygeplejerske for den eksisterende behandlingstilbud stiger fra knap 536.000 kr. til godt 1.1 mio. kr. i år 10. Merudgiften ved at udvide behandlingstilbuddet vil medføre en udgift, der stiger fra 660.000 kr. til knap 3 mio. kr. i år 4, hvorefter udgiften vil falde til en udgift på godt 1.6 mio. kr. i år 10. Samlet vil der være en udgift på knap 2.8 mio. kr. i år 10.

TABEL 6
Udgift til hjemmesygeplejerske

	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud	I alt
	Antal ptt. behandlingsår	Mer-antal ptt. behandlingsår	Udgifter til hjemmesygeplejerske kr.	Mer-udgifter til hjemmesygeplejerske kr.	kr.
1	607	249	535.909	659.513	1.195.422
2	737	711	650.684	1.883.187	2.533.871
3	845	1.012	746.035	2.680.430	3.426.465
4	932	1.128	822.846	2.987.673	3.810.519
5	1.010	1.088	891.711	2.881.727	3.773.438
6	1.080	962	953.513	2.547.997	3.501.510
7	1.144	854	1.010.017	2.261.944	3.271.961
8	1.201	748	1.060.341	1.981.187	3.041.528
9	1.252	686	1.105.368	1.816.971	2.922.339
10	1.299	620	1.146.864	1.642.161	2.789.025

Note: Antal patientbehandlingsår er anvendt for at tage højde for, at patienterne det år de indgår i behandlingen og det år de udgår af behandlingen, ikke er i behandling et helt år. Det er antaget, at de er i behandling i gennemsnit et halvt år (jf. bilag 4 tabel 2). Se fodnote 1 ved tabel 5.

Øvrige omkostninger

Der vil ligeledes være ekstra udgifter forbundet med registrering i central database (Sclerosebehandlingsregistret). Registreringen vil medføre behov for 20 timers ekstra sekretærtid om ugen. Det betyder en udgift på ca. 130.000 kr./år. Herudover er der en udgift til trykning af indberetningsskemaer på selvkopierende papir. Omkostningerne hertil er ikke fastsat. Endelig er der udgifter til anskaffelse af endnu en computer og programmet til oprettelse af nye databaser i forbindelse med registreringen.

Besparelser

Besparelser grundet reduceret attackhyppighed.

For patienter behandlet med beta-interferon for attackvis DS er der, jvf. kap 2.3 fundet en attackhyppighed på ca. 0,8 pr. patient pr. år, hvilket er stort set den samme attackfrekvens som hos den behandlede gruppe i det nordamerikanske studie (2). Det antages, at attackreduktionen i denne gruppe under længere tids behandling vil være ~~1,2~~ **1,2** attacker pr. behandlet patient pr. år i forhold til ubehandlede.

I det sekundært progressive studie (3) er der en dokumenteret effekt på antallet af attacker under behandling med beta-interferon, således at attackraten er 0,44 mod 0,64 hos ubehandlede patienter. Det vil sige, at der i denne gruppe af mer-behandlede ved udvidelse af behandlingstilbuddet spares 0,20 attacker pr. behandlet patient pr. år. Beregningen af antal undgåede attacker i tabel 7 er baseret på disse skøn.

TABEL 7

Antal undgåede a

År	Antal hele behandlingsår		Antal undgåede attacker	
	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud
1	607	249	182	50
2	737	711	221	142
3	845	1.012	254	202
4	932	1.128	280	226
5	1.010	1.088	303	218
6	1.080	962	324	192
7	1.144	854	343	171
8	1.201	748	360	150
9	1.252	686	376	137
10	1.299	620	390	124
I alt			3.033	1.612

Note: se fodnote 1 ved tabel 5.

I tabel 7 er antallet af undgåede angreb beregnet. Ved det nuværende behandlingstilbud vil der undgås 3.033 angreb, og der vil undgås yderligere 1.612 angreb ved at udvide behandlingstilbuddet.

Jf. kapitel 2.1, fører ca. 30% af angrebene til hospitalsindlæggelse som i givet fald varer i gennemsnit 4,74 dage. En reduktion i antal angreb hos patienter, der behandles efter den oprindelige indikation vil således andrage $3.033 \times 30\% \times 4,74 = 4313$ sengedage over 10 år eller 431 sengedage i gennemsnit pr.år. Ved en sengedagspris på 4000 kr. svarer dette til en besparelse på 17,3 mio. kr. over 10 år.

Patienter i den sekundært progressive gruppe, der merbehandles som følge af et udvidet behandlingstilbud vil spare $1.612 \times 30\% \times 4,74 = 2.292$ sengedage til i alt 9,17 mio. kr over 10 år. eller 229 sengedage/917.000 kr. pr. år (da andelen af indlæggelser grundet angreb hos sekundær progressiv DS patienter ikke kendes, anvendes samme hyppighed som sås hos angrebsvis DS patienter, dvs. 30%).

Angreb behandles sædvanligvis med metylprednisolon intravenøst med kure á 3 g á kr. 400, hvilket er en kontant besparelse på 1200 kr. pr. sparet angreb. Ifølge kap. 2.1 førte 28% af angrebene hos de behandlede til metylprednisolonbehandling. Besparelsen vil således være antallet af sparede angreb $\times 28\% \times$ kr. 1200. Den samlede besparelse over de næste 10 år for de behandlede ved det oprindelige behandlingstilbud vil være ca.1.0 mio. kr. og for den gruppe, der merbehandles ved udvidelse af behandlingstilbuddet, bliver den samlede besparelse over 10 år på godt 0.5 mio. kr.

Hvis 17% af patienterne har erhvervsarbejde, og hvert angreb skønsmæssigt medfører én måneds sygemelding, bliver der over 10 år sparet 515 måneders sygemelding hos de, der behandles under det oprindelige behandlingstilbud og 274 måneders sygemelding hos de, der merbehandles som følge af udvidelse af behandlingstilbuddet. Det er undladt at opgøre et evt. samfundsøkonomisk produktionstab herved, men den sociale udgift til sygedagpenge vil være af størrelsesordenen 5.4 mio. kr. for de, der behandles på den oprindelige indikation, og 2.9 mio. kr. for den gruppe, der merbehandles ved udvidelse af behandlingstilbuddet. Tallene er beregnet ud fra en udgift på 2638 kr. pr. sygemeldingsuge.

TABEL 8**Besparelser på sengedage, medicinsk behandling og sygefravær som følge af reduktion af antal a**

År	Besparelser på sengedage i kroner		Besparelser på medicinsk behandling i kroner		Besparelser på sygedagpenge i kroner	
	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud	Eksist. beh.tilbud	Udv. beh.tilbud
1	1.035.216	284.400	61.152	16.800	326.479	89.692
2	1.257.048	807.696	74.256	47.712	396.439	254.725
3	1.444.752	1.148.976	85.344	67.872	455.635	362.356
4	1.592.640	1.285.488	94.080	75.936	502.275	405.408
5	1.723.464	1.239.984	101.808	73.248	543.534	391.057
6	1.842.912	1.092.096	108.864	64.512	581.204	344.417
7	1.950.984	972.648	115.248	57.456	615.287	306.747
8	2.047.680	853.200	120.960	50.400	645.782	269.076
9	2.138.688	779.256	126.336	46.032	674.484	245.756
10	2.218.320	705.312	131.040	41.664	699.598	222.436
I alt	17.251.704	9.169.056	1.019.088	541.632	5.440.717	2.891.670

Note: Se fodnote 1 ved tabel 5

Tabel 8 viser for hvert år besparelserne grundet færre indlæggelser, færre medicinske behandlinger og mindre sygefravær grundet færre attakker. Det er de sparede sengedage, der giver de potentielt største besparelser. For den eksisterende behandling vil besparelsen stige fra godt 1 mio. kr. i år 1 til ca. 2.0 mio. kr. i år 10. Ved at udvide behandlingstilbuddet opnås yderligere en besparelse stigende fra godt 284.000 kr. i år 1 til knap 1.3 mio. kr. i år 4 for derefter at falde til godt 705.000 kr. i år 10. For en diskussion af muligheden for at disse sparede sengedage udløser en reel besparelse: se afsnit 2.3.

Besparelsen på medicinsk behandling pga. færre attakker stiger for det eksisterende behandlingstilbud fra godt 61.000 kr. i første år til ca. 131.000 kr. i 10. år. Ved udvidelse af behandlingstilbuddet skønnes det muligt at opnå en yderligere besparelse stigende fra knap 17.000 kr. i år 1 til knap 76.000 kr. i 4. år hvorefter besparelsen vil være faldende til omkring 42.000 kr. i 10. år.

Besparelser på grund af færre dage på sygedagpenge for de patienter, der endnu er erhvervsaktive, opgøres for det eksisterende behandlingstilbud til at stige fra 326.000 kr. til knap 700.000 i år 10. Ved udvidelse af indikationen opnås yderligere en besparelse, der vil stige fra godt 90.000 kr. i 1. år til godt 405 kr. i 4. år, hvor efter den falder til omkring 222.000 kr. i 10 år.

Besparelser grundet reduceret progression.

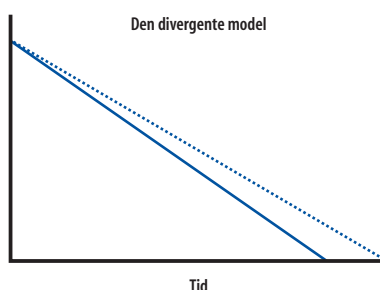
Varigheden af virkningen af beta-interferon ved sekundær progressiv DS er ikke kendt, idet den længste behandlingsvarighed i

det europæiske studie (3) var 36 måneder. En eventuelt aftagende virkning vil kunne tilskrives kombinationer af 1) varighedseffekt, 2) alderseffekt og 3) sygdomseffekt (hvis f.eks. inflammatoriske sygdomsmekanismer kommer til at spille en mindre rolle for symptomforværringen i sygdommens senere stadier). Endelig kan behandlingsophør, når patienten alligevel nærmer sig de sidste stadier af sygdommen, også tænkes at påvirke det terminale forløb.

Der kan opstilles 3 forenklede modeller for effektens afhængighed af tid: 1) den divergente eller proportionale model, 2) den forskudte eller parallelle model og 3) den konvergente model, illustreret ved hhv. fig. A, B og C.

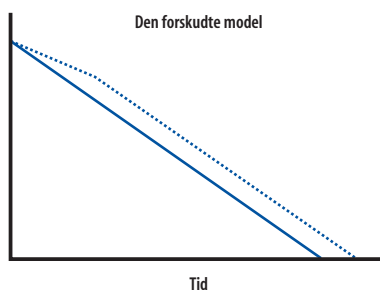
FIGUR A

I den divergente model forlænges opholdstiden i alle sygdommens faser efter start af behandlingen med samme faktor.



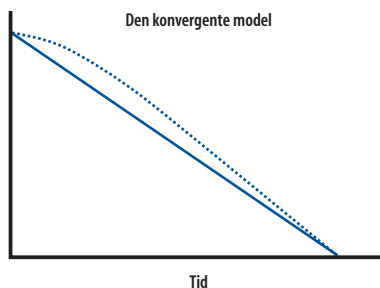
FIGUR B

I den forskudte model forlænges opholdstiden kun i de første faser efter behandlingstart, medens de efterfølgende faser blot er forrykket svarende hertil, og er hver især af den forventede længde.



FIGUR C

I den konvergente model modsvares forlænget opholdstid i de første faser efter behandlingsstart af forkortet ophold i de senere faser, således at overlevelsestiden ikke eller kun i mindre grad forlænges.



Sygdommens naturlige forløb

Estimater af de gennemsnitlige varigheder af sygdommens forskellige faser i dens naturlige forløb kan opnås ved at kombinere eksisterende danske prævalens- og varighedsestimater, ud fra princippet om, at varighed er proportional med prævalens under stabil incidens: Den gennemsnitlige sygdomsvarighed fra debut til død hos 6.265 patienter fra det Danske Scleroseregister, som døde i intervallet 1948-1993, var 24,8 år, og gennemsnitsalderen ved død var 58,2 år med en moderat stigende tendens (4). I en tværsnitsundersøgelse af sklerosepopulationen i Fyns Amt (5) fra 1982-84 blev fordelingen af patienterne på forskellige sygdomsstadier (udtrykt ved DSS, der med færre trin er ækvivalent med EDSS) og fordeling på boligforhold bestemt.

I en tværsnitsundersøgelse vil procentdelen af patienter, der befinder sig i en givet fase af sygdommen, være proportional med den gennemsnitlige varighed af den pågældende fase (under forudsætning af stabil incidens og overlevelsestid). Ved multiplikation af den gennemsnitlige sygdomsvarighed i populationen fra debut til død (24,8 år) med procentdelen af patienter i en given sygdomsfase fås et estimat af gennemsnitsopholdstiden i den pgl. fase. F.eks. var 18,6% af de fynske patienter i tværsnitsundersøgelsen (5) på plejehjem eller i beskyttet bolig. Denne procentsats multipliceret med 24,8 år giver en gennemsnitlig varighed af ophold på plejehjem på 4,6 år pr. patient.

Tabel 9 viser således de beregnede forventede (gennemsnitlige) opholdstider i forskellige stadier af sygdommen i Danmark. I skemaet kan man følge en hypotetisk gennemsnitlig patient gennem sygdommen. Jævnfør beskrivelsen af studiepopulationen i sekundær progressiv DS-undersøgelsen (3) vil gennemsnitspatienten vil være ca. 40 år ved indgang i behandlingen og gennemsnits EDSS vil være 5. Da såvel incidensen som overlevelsestiden har ændret sig lidt over tid, vil estimaterne være behæftet med mindre fejl, men som størrelsesordener betragtet, er de valide.

Skøn over behandlingens forsinkende effekt på sygdomsudviklingen

Ved vurdering af den gennemsnitlige udsættelse af f.eks. tab af gangfunktion under beta-interferonbehandling tages udgangspunkt i sekundær progressiv DS-undersøgelsen (3), i hvilken en given sandsynlighed for tab af gangfunktion indtrådte ca. 9 måneder senere i den behandlede gruppe end i placebogruppen. Som for-

ventet var det kun et mindretal af patienterne, hhv. 17% og 25%, der nåede at miste gangfunktionen i undersøgelsesperioden på 24-36 måneder. Det må betyde, at det var patienterne med højeste EDSS ved indgang i undersøgelsen (øvre grænse for inklusion: EDSS 6.5), og/eller patienterne med det mest aggressive sygdomsforløb, der passede denne grænse i løbet af undersøgelsestiden; det gælder både blandt de aktivt behandlede og de, der modtog placebo. Et rimeligt skøn vil være, at den gennemsnitlige udsættelse af tab af gangfunktion for uselekterede patienter, der starter i EDSS 5, vil være det dobbelte: 1,5 år.

Det kan udregnes, jf. tabel 9, at en gennemsnitspatient uden behandling, der kommer under observation midt i DSS 5, kan forvente, at der går 5,05 år før DSS 7 nås ($\frac{1}{2} \times 0,3 \times 34$). En skævvækket forlængelse af sygdomssættelse på 1,5 år vil derfor betyde en forlængelse af fasen fra midt i DSS 5 til begyndelsen af DSS 7 på ca. 30%.

I den divergente model i tabel 9 er samtlige faser forlænget ~~med 30%~~ den forskudte model er kun de første 2 faser forlænget med 30%, medens de resterende er uændrede. I den konvergente model er de første 2 faser forlænget med 30%, medens de følgende er forkortet tilsvarende.

TABEL 9
Forventede gennemsnitlige opholdstider i faser af sygdommen hos danske DS-patienter, samt restlevetider fra behandlingens start. Tiderne er angivet i år

	DSS (funktion)					Restlevetid ved beh. start (fra midt i DSS 5)		
	5	6	7	8	9	I egen bolig	På plejehjem/ beskyttet bolig	I alt
Behandlings-antagelser	Gangbesvær uden redskaber*	Kan kun gå med stokke eller rollator	Kørestol, men kan forflytte sig	Hjælp til forflytninger mv.	Hjælpeløs			
Ubehandlet	4,3	2,9	3,6	3,1	4,6	11,75	4,6	16,35
Divergent	5,6	3,8	4,7	4,0	6,0	15,30	6,0	21,35
Forskudt	5,6	3,8	3,6	3,1	4,6	13,30	4,6	17,90
Konvergent	5,6	3,8	3,6	2,0	3,5	15,7	3,5	19,2

*) Det antages, at behandlingen starter halvejs inde i DSS 5, således at gennemsnitlig levetid i egen bolig ved behandlingsstart er lig år $\frac{1}{2} \times DSS 5 + DSS 6 + DSS 7 + DSS 8$. Det antages, at alle er i egen bolig til og med DSS 8.

I tabel 10 er nutidsværdien (PV) og den potentielle besparelse eller merudgiften (negativ besparelse = merudgift) ved de 3 modeller beregnet. Prisen på en plejehjemsplads er 288.735 kr. pr. år (jf. opgørelse over priser i Odense kommune, 1998). I tabel 11 er denne besparelse eller merudgift udregnet for antallet af mer-behandlede

patienter under en eventuel udvidelse af behandlingstilbuddet. Denne besparelse eller meromkostning realiseres ikke det pågældende år, da det tidligst er 11-12 år frem i tiden, at disse patienter vil få behov for plejehjemsplads eller beskyttet bolig. Beregningen er nutidsværdien af den besparelse eller merudgift, som samfundet påfører sig disse år frem i tiden.

En følsomhedsanalyse viser, at det kræver en diskonteringsrente på 6,7% for at den divergente model viser nulforskel, og således ikke påfører samfundet en merudgift. Den forskudte model vil vise en nulforskel ved en rente på 0%.

TABEL 10

Nutidsværdi af fremtidigt plejehjemsbehov for de 4 modeller. Diskonteringsrente 5%

Behandling	År i egen bolig	År på plejehjem	Nutidsværdi (PV)	$\Delta PV =$ besparelse
Ubehandlet	11,75	4,6	669.763	
Divergent	15,30	6,0	711.858	-42.095
Forskudt	13,30	4,6	620.980	48.783
Konvergent	15,70	3,5	431.126	238.636

Det ses af tabel 11, at det er den forskudte og konvergente model, der er de økonomisk mest fordelagtige. Den divergente model vil medføre en merudgift for samfundet.

TABEL 11

Besparelse grundet udskydelse af tidspunkt for og varighed på plejehjem eller beskyttet bolig.

År	Antal patienter	Divergent	Forskudt	Konvergent
1	540	-22.731.300	26.342.820	128.860.000
2	540	-22.731.300	26.342.820	128.860.000
3	340	-14.312.300	16.586.220	81.136.240
4	240	-10.102.800	11.707.920	57.272.640
5	40	-1.683.800	1.951.320	9.545.440
6	40	-1.683.800	1.951.320	9.545.440
7	40	-1.683.800	1.951.320	9.545.440
8	40	-1.683.800	1.951.320	9.545.440
9	40	-1.683.800	1.951.320	9.545.440
10	40	-1.683.800	1.951.320	9.545.440

Besparelse grundet udskydelse af pension:

I gennemsnit vil 9,5 % af patienter i DSS 5-9 være i erhvervsarbejde. Den ubehandlede patient vil jf. tabel 9 være i DSS 5-9 i gennemsnit 18,9 år. Dvs. ubehandlede patienter vil i gennemsnit være på arbejdsmarkedet 1,75 år. Hvis det antages, at patienterne forbliver 30% længere tid i hver fase betyder det, at de får deres erhvervsaktive fase forlænget med godt et halvt år. Tabel 12 viser nutidsværdier af sparede førtidspensioner for en gennemsnitspatient uden behandling og med behandling under hver af de tre antagelser (divergent, forskudt og konvergent). I beregningerne antages det, at 40% af patienterne efter det 14. år af rest levetiden grundet alder ville være berettiget til en aldersbetinget forsørgelsesindkomst.

TABEL 12

Nutidsværdi af fremtidig behov for førtidspension for de 3 modeller. Diskonteringsrente 5%

Behandling	Levetid	I arbejde	Nutidsværdi	$\Delta PV =$ besparelse
Ubehandlet	16,35	1,75	825,056	
Divergent	21,35	2,28	900,902	-75.846
Forskudt	17,90	2,28	820,973	4.083
Konvergent	19,20	2,28	851,993	-26.937

Den mellemste førtidspension udgør 90.156 kr. pr. år. I den divergente model vil udskydelse af dette tidspunkt samt den længere levetid betyde en merudgift på 75.486 kr. pr. patient. I den forskudte model vil en udskydelse af behovet for førtidspension betyde en besparelse på 4.083 kr. pr. patient og den konvergente model vil betyde en merudgift på 26.937 kr. person.

Følsomhedsanalyse viser, at den divergente model kræver en diskonteringsrente på 12,5% for, at den giver nulforskel, og den konvergente giver nulforskel ved en rente på 8,75%.

TABEL 13**Besparelse grundet udskydelse af tid til førtidspension**

År	Antal patienter	Divergent	Forskudt	Konvergent
1	540	-40.956.840	2.204.820	-14.545.980
2	540	-40.956.840	2.204.820	-14.545.980
3	340	-25.787.640	1.388.220	-9.158.580
4	240	-18.203.040	979.920	-6.464.880
5	40	-3.033.840	163.320	-1.077.480
6	40	-3.033.840	163.320	-1.077.480
7	40	-3.033.840	163.320	-1.077.480
8	40	-3.033.840	163.320	-1.077.480
9	40	-3.033.840	163.320	-1.077.480
10	40	-3.033.840	163.320	-1.077.480

Besparelser grundet udskydelse af førtidspension vil forekomme allerede efter godt 2 år. Tabel 11 og 13 viser nutidsværdien af fremtidige besparelser (merudgifter hvis negative tal) til plejehjem eller beskyttetboligbehov (tabel 11) henholdsvis til førtidspensioner (tabel 13) for det pågældende års patienter. Det er således ikke besparelser eller merudgifter, der vil forekomme i det pågældende år, hvorfor de heller ikke medtages i oversigten af totale udgifter og besparelser de første 10 år. Ingen af besparelserne (eller merudgifter under antagelse om divergent sygdomsprogression) til plejehjem eller beskyttet bolig vil forekomme de første 10 år. En del af merudgifterne grundet udbetaling af førtidspension (eller besparelser under antagelse om forskudt sygdomsprogression) vil forekomme inden for de første 10 år, men en præcis periodisering er ikke mulig. Begrundelsen for, at de potentielle besparelser i tabel 12 og tabel 13 kun er beregnet for patienter, der vil være omfattet af den udvidede indikation er, at for denne patientpopulation er der størst sandsynlighed for, at patienterne er i DSS 5 ved behandlingsstart.

Udgifter og besparelser – opsummering

TABEL 14

Totale udgifter og besparelser samt nettoomkostningen.

År	Antal beh. år		Total udgift		Total besparelse		Nettoomkostning	
	Eksist. beh. tilbud	Udv. beh. tilbud	Eksist. beh. tilbud	Udv. beh. tilbud	Eksist. beh. tilbud	Udv. beh. tilbud	Eksist. beh. tilbud	Udv. beh. tilbud
1	607	249	59.575.245	26.067.020	1.422.847	390.982	58.172.398	25.676.038
2	737	711	72.257.648	71.253.230	1.727.743	1.110.133	70.589.552	70.143.097
3	845	1.212	82.724.242	101.342.973	1.985.731	1.579.204	80.738.511	99.763.769
4	932	1.128	91.196.669	112.618.926	2.188.995	1.766.832	89.007.674	110.841.360
5	1.010	1.088	98.792.638	108.150.926	2.368.806	1.704.289	96.423.832	106.446.637
6	1.080	962	105.612.148	95.635.173	2.532.980	1.501.025	103.079.168	94.134.148
7	1.144	854	111.842.122	84.912.391	2.681.519	1.336.851	109.160.603	83.575.540
8	1.201	748	117.393.022	75.926.724	2.814.422	1.172.676	114.578.600	74.754.048
9	1.252	653	122.362.232	68.228.314	2.939.508	1.071.044	119.422.724	67.157.270
10	1.299	620	126.936.676	61.673.856	3.048.958	969.412	123.887.718	60.711.444

Note: Udgifter til centralregistrering er ikke medregnet. Ligesom besparelser grundet udskydelse af førtidspension og plejhjemsbehov ikke er inddraget.

Tabel 14 viser, at udgifterne ved det nuværende behandlingstilbud vil stige fra knap 60 mio. kr. til knap 127 mio. kr. i år 10. Besparelsen vil stige fra godt 1.4 mio. kr. til godt 3 mio. kr. i år 10. Merudgiften ved at udvide behandlingstilbuddet vil de første 4 år stige fra 26 mio. kr. til godt 112 mio. kr. Efter år 4 vil udgiften falde til 61.6 mio. kr. i år 10. Besparelsen vil stige frem til år 4 fra 391.000 kr. til knap 1.8 mio. kr. Hvorefter den vil falde til knap 970.000 kr. i år 10. Der vil sandsynligvis opnås yderligere besparelser i form af sparede pensionsudbetalinger og sparede plejhjemspladser. Da beregningerne heraf (tabel 11 og 13) er baseret på forskellige antagelser, der medfører stor forskel i besparelsen, er det undladt at sætte eksakte tal på disse potentielle besparelser.

Det skønnes, at nettoomkostningerne ved det nuværende behandlingstilbud vil stige fra 58 mio. kr. til knap 124 mio. kr. i år 10. Tilsvarende skønnes, at netto-*mer*-omkostningerne ved beslutning om udvidelse af tilbuddet vil stige fra 26 mio. kr. i år 1 til 110 mio. kr. i år 4, hvorefter den vil falde til knap 61 mio. kr. i år 10.

Ser man på de *samlede* udgifter vil udvidelse af behandlingstilbuddet komme til at udgøre ca. 30 % i år 10. Men tabel 14 indikerer, at udgifterne ikke vil blive ved med at stige. Fra år 3 vil der ske et fald i merudgifterne ved udvidelse af behandlingstilbuddet. Dette skyldes, at når puljen af patienter med sekundær progressiv DS på 1.500 med tiden har været igennem og har afsluttet behandlingen, vil der indstille sig en ligevægt, således at antallet af

mer-behandlede patienter – under forudsætning af en tilgang på 40 pr. år og frafald på 15% pr. år – vil ligge stabilt på omkring 260.

Omkostningseffektanalyser

En økonomiske analyse af behandling med beta-interferon bør udmonte sig i dels en cost-effectiveness analyse (CEA), dels en cost-utility analyse (CUA). Analyserne bør udføres fra et samfundsmæssigt perspektiv, dvs. at de opgjorte omkostninger afspejler påvirkningen af **samfundets** ressourceforbrug ved beta-interferonbehandling af DS patienter. Det forekommer vigtigt at udføre en CUA, idet behandlingen forventes at have en betydelig indvirkning på patienternes generelle sundhedstilstand og herunder livskvalitet.

Ved en samfundsøkonomisk analyse af behandling med beta-interferon bør der indsamles direkte omkostninger (i sygehusvæsenet, primærsektoren, socialektoren, for patienter og pårørende), indirekte omkostninger samt uhåndgribelige omkostninger. Man kan diskutere, hvor relevante de indirekte omkostninger er, idet størstedelen af denne patientgruppe i forvejen ikke har erhvervsarbejde.

Ved en samfundsøkonomisk analyse er de(t) relevante effektmål det, der gør det muligt at sammenligne DS patienter i behandling med beta-interferon med andre patientgrupper.

Effektmålet kunne derfor være:

- ❖ Progressions forsinkelse (målt på EDSS)
- ❖ Undgåede angreb
- ❖ Kørestolsfrie år
- ❖ kvalitetsjusterede leveår (QALY)

Med de tre første effektmål kan man sammenligne forskellige DS grupper med hinanden, mens QALY, er et mål, der giver mulighed for at sammenligne sundhedstilstanden hos DS patienter med andre patient- og sygdomsgrupper.

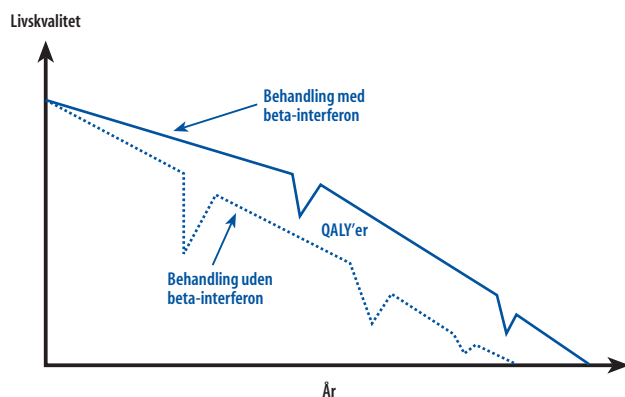
Kvalitets-justerede leveår

Formålet med kvalitetsjusterede leveår er i et enkelt numerisk effektmål, at opfange den totale sundhedsforbedring ved både at indarbejde livskvantitet og livskvalitet. Grundideen er, at kvalitetsjustere den tid, der tilbringes i forskellige sundhedstilstande ved

hjælp af en skala, hvor 0 traditionelt svarer til tilstanden “død” og værdien 1 angiver tilstanden “helt rask”. Der findes forskellige mål til at måle kvalitetsjusterede leveår, hvor EuroQol er et af de mest anvendte. Nedenstående vises resultater fra et engelsk studie, hvor EuroQol-målet er anvendt til at bestemme kvalitetsjusterede leveår for sklerose patienter.

Nedenstående figur 1 illustrerer, hvordan man i praksis kan anvende QALY metoden i evalueringsundersøgelser. Her sammenlignes en patientgruppe, der får behandling (fx sklerose patienter, der behandles med beta-interferon) med en anden gruppe, der ikke får behandling. Det ses, at behandlingen giver gevinst både i form af længere levetid og større livskvalitet. De indvundne QALY’er er arealet mellem de to kurver.

FIGUR 1
Princippet i at måle QALY’er (hypotetisk eksempel)



Parkin et al. har i et engelsk studie (6) gennemført en cost-utility analyse af beta-interferon-behandling af patienter med attakvis dissemineret sklerose. I undersøgelsen indgik 102 patienter med attakvis dissemineret sklerose. Tabel 15 sammenfatter Parkin et al.'s resultater.

TABEL 15**Omkostninger og QALY estimater fra en 5 års model**

	Standard behandling	Beta-interferon 1b	Forskel
Attakker	5,23	3,71	1,52
Diskonterede omkostninger (6%):			
Attaker	£10.000	£7100	£2900
Beta-interferon	£0	£46.600	£46.600
Total omkostninger	£10.000	£53.600	£43.600
Omkostninger pr undgået attack			£28.700
Vundne QALY'er:			
Ikke-diskonterede	-0.204	-0.145	0.059
Diskonterede (6%)	-0.184	-0.130	0.054
Omkostninger pr. vundne QALY:			
Ikke-diskonteret			£831.400
Kun omkostninger diskonteret			£736.200
Omkostninger og QALY'er diskonteret			£809.900

Kilde: Parkin et al, 1998, p.31

Det bedste cost-effectiveness estimat opgjort over 5 år var £28.700 pr. undgået attack, hvilket svarer til ca. 301.350 danske kr. pr. undgået attack (kurs 1050). Omkostningerne pr. vunden QALY opgøres til £809.900, hvilket svarer til **8.494.500 kr. pr. vundet QALY**. Der er i Parkin et al.'s beregninger ikke taget højde for effekt på progressionen. Hvis man indregnede en mulig, men ikke bevist effekt på progressionen bliver cost-utility ratioen £328.300 pr. QALY svarende til 3.447.150 kr. pr. QALY. Parkin et al.'s resultater betyder, at det vil koste samfundet knap 8.5 mio. kr. at opnå ét kvalitetsjusteret leveår.

Til sammenligning opgøres cost-utility forholdet for forskellige behandlinger jf. nedenstående:

Screening for kolorektal cancer	
(FOB Screening test) – kvinder	17.703-20.486 kr./QALY
Screening for kolorektal cancer	
(FOB screening test) – mænd	23.426-59.693 kr./QALY
Screening af gravide for cystisk fibrose	3.139 kr./QALY
Behandling af ALS-patienter med riluzole	
(pilot-undersøgelse)	392.189-526.934 kr./QALY
Lunge transplantation	654.750 kr./QALY

Man skal være påpasselig med at lave sammenligninger af omkostninger pr. QALY fra studier, der ikke er foretaget på samme måde. Således er der i de ovenstående eksempler, der er baseret på forskellige studier, stor forskel i bl.a. hvilke omkostninger, der er medtaget, diskonteringsrenten og målingen af kvalitetsjusterede leveår. Det betyder, at tallene bør tolkes med stor forsigtighed. Men på trods af disse forbehold sættes de 8.5 mio. kr. et kvalitetsjusteret leveår for en sklerosepatient koster i perspektiv.

Konklusion

Beregningerne viser, at udgifterne ved det nuværende behandlingstilbud vil stige fra knap 60 mio. kr. til knap 127 mio. kr. i år 10. Besparelsen vil stige fra godt 1.4 mio. kr. til godt 3 mio. kr. Merudgiften ved at udvide behandlingstilbuddet vil de første 3 år stige fra 26 mio. kr. til knap 119.6 mio. kr. Efter år 3 vil udgiften falde til 61.6 mio. kr. i år 10. Besparelsen vil ligeledes stige frem til år 3 fra 391.000 kr. til knap 1.8 mio. kr. Hvorefter den vil falde til 970.000 kr. i år 10. For begge grupper af patienter vil der, afhængig af progressionsudviklingen, muligvis opnås yderligere besparelser i form af færre pensionsudbetalinger og mindre plejehjemsbehov.

Beregningerne har således vist, at nettoomkostningerne ved den nuværende indikation vil stige fra knap 60 mio. kr. til knap 124 mio. kr. i år 10. Netto-*mer*-omkostningen ved at udvide indikationskriteriet vil de første 3 år stige fra 26 mio. kr. til 118 mio. kr. Efter år 3 vil netto-*mer*-omkostningen falde til godt 61 mio. kr. i år 10.

Ser man på de *samlede* udgifter vil udgifter ved en udvidelse af behandlingstilbuddet udgøre ca. 30 % i år 10. Men beregningerne over en 10-års periode indikerer, at udgifterne ikke vil blive ved med at stige. Fra år 3 vil der ske et fald i merudgifterne ved udvidelse af behandlingstilbuddet. Dette skyldes, at når puljen af patienter med sekundær progressiv DS på 1.500 med tiden har været igennem og har afsluttet behandlingen, vil der indstille sig en ligevægt, således at antallet af *mer*-behandlede patienter – under forudsætning af en tilgang på 40 pr. år og frafald på 15% pr. år – vil ligge stabilt på omkring 260. Denne ligevægt forventes at indtræde efter ca. 12-14 år.

Der er ikke udført nogen egentlige cost-effectiveness analyser i Danmark. Men Parkin et al. (6) viser, at behandling af patienter med attakvis DS med beta-interferon ligger i den økonomisk

mindre attraktive ende af skalaen. Dvs. der er høje omkostninger pr. QALY og det må antages, at det samme vil være tilfældet ved behandling af sekundær progressiv DS.

REFERENCER TIL BILAG 8:

1. Andersen, CK et. al. Måling af omkostninger ved ressourceforbruget til behandling og pleje af demente ældre i forhold til ikke-demente. Odense: Odense Universitet, Center for Helse- og Socialpolitik; 1998. CHS Working Paper 1998:6.
2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomised double-blind, placebo-controlled trial.. Neurology 1993;43:655-61.
3. European Study Group on Interferon b-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon b-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491-7.
4. Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H. Survival in multiple sclerosis. In: Kesselring J, Siva A, Thompson AJ. eds. Frontiers in multiple sclerosis II. London, Martin Dunitz Ltd; 1998.
5. Koch-Henriksen N. An epidemiological study of multiple sclerosis. Familial aggregation social determinants, and exogenic factors. Acta Neurol Scand 1989; 124 Suppl.:1-123.
6. Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. Health Technology Assessment 1998;2(4).
7. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, Ten Vergert EM. Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. Chest 1998;113:124-30.
8. Rowley PT, Loader S, Kaplan RM. Prenatal screening for cystic fibrosis carriers: an economic evaluation. Am J Hum Genet 1998;63:1160-74.
9. Whynes DK, Neilson AR, Walker AR, Hardcastle JD; Faecal Occult Blood Screening for Colorectal Cancer: Is it Cost-effective? Health Economics vol 7 no 1 february 1998
10. Benefit Canada. Research Group. Riluzole vs Usual Care in the treatment of ALS. An International Economic Evaluation. IRPRI2 Final Report. Versopm 1.0. February 1996

Om referenceprogrammet

Bilag 9

Registreringsskema til beta-interferon-behandling af sekundær progressiv DS – startskema

Dansk Multipel Sklerose Gruppe (DMSG) Registreringsskema til IFN- β behandling af sekundær progressiv MS STARTSKEMA											
□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □	S P □ □ □ □ □ □ □ □									
Dato for behandlingsstart	CPR-nr.	Behandlingsnummer Tildeles af Skleroseregistret Telefon 35 45 78 80									
Opfylder pt. kriterierne for 'Definite MS'? □											
0. Nej 1. Ja (Se kodevejledning)											
Tidligere IFN- β behandling? □											
0. Nej 1. Ja											
Blodtryk □ □ □ □ / □ □ □ □											
Anfør præparat og dosis											
Årstal for debut af MS □ □ □ □ □ □											
Har pt. haft sikre attacker i sygdomsforløbet? □											
0. Nej 1. Ja											
Hvor mange attacker de sidste 2 år? □											
Antal											
Kurtzkes Functional Systems											
FS1 □ □ □ □ □ □ Pyramidal 0-5	FS2 □ □ □ □ □ □ Cerebell. 0-5	FS3 □ □ □ □ □ □ Hjernest. 0-5	FS4 □ □ □ □ □ □ Sensorisk 0-6	FS5 □ □ □ □ □ □ Sfincter 0-6	FS6 □ □ □ □ □ □ Opticus 0-6	FS7 □ □ □ □ □ □ Mental 0-6	FS8 □ □ □ □ □ □ Andet 0-1				
EDSS □ □ □ □ □ □											
(Se kodevejledning)											
Dato for næste kontrol □ □ □ □ □ □ □ □ □ □											
Sygehus, afdeling, dato											

Sendes til
Skleroseregistret
Rigshospitalet afsn. 7013
Tagensvej 20
2200 København N

Underskrift

Diagnostisk klassifikation, Poser-kriterierne

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New Diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.

CDMS: Clinically definite DS

- ❖ Two attacks and clinical evidence of two separate lesions.
- ❖ Two attacks; clinical evidence of one lesion and paraclinical evidence of another, separate lesion.

LSDMS: Laboratory-supported definite DS

- ❖ Two attacks; either clinical or paraclinical evidence of one lesion; and CSF oligoclonal bands/IgG).
- ❖ One attack; clinical evidence of two separate lesions; and CSF oligoclonal bands/IgG.
- ❖ One attack; clinical evidence of one lesion and paraclinical evidence of another, separate lesion; and CSF oligoclonal bands/IgG.

CPMS: Clinically probable DS

- ❖ Two attacks and clinical evidence of one lesion.
- ❖ One attack and clinical evidence of two separate lesions.
- ❖ One attack; clinical evidence of one lesion and paraclinical evidence of another, separate lesion.

LSPMS: Laboratory-supported probable DS

- ❖ Two attacks and CSF oligoclonal bands/IgG.

Kurtzke's Expanded Disability Status Scale – EDSS.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1252. (Oversat til dansk af Benedikte Wanscher, Scleroseklinikken, Rigshospitalet).

- 0 Normal neurologisk undersøgelse (grad 0 i funktionelle systemer; (FS i psykiske funktioner grad 1 acceptabel).
- 1.0 Ingen symptomer, minimale objektive fund i en FS (f.eks. grad 1, på nær psykiske funktioner grad 1).
- 1.5 Ingen subjektive symptomer, minimale objektive fund i mere end 1 FS (mere end en grad 1, på nær psykiske funktioner grad 1).

- 2.0 Minimal subjektive symptomer i én FS (én FS grad 2, andre 0 eller 1).
- 2.5 Minimal symptomer i to FS (to FS grad 2, andre grad 0 eller 1).
- 3.0 Moderate symptomer fra én FS (én FS grad 3, andre 0 eller 1) **eller** lette symptomer i tre eller fire FS (tre eller fire FS grad 2, andre 0 eller 1), og går ubesværet.
- 3.5 Går ubesværet, men med moderate symptomer i én FS (én FS grad 3) og en eller to FS grad 2; **eller** to FS grad 3; **eller** fem FS grad 2 (andre 0 eller 1).
- 4.0 Går frit omkring, kan være oppe ca. 12 timer daglig trods relativt svære symptomer, der består af én FS grad 4, andre 0 eller 1; **eller** en kombination af mindre grader i flere FS, værre end i tidligere trin. Er i stand til at gå uden hjælpemidler eller hvile ca. 500 m.
- 4.5 Fuldstændig oppegående uden hjælp, oppe og i aktivitet det meste af dagen. En vis begrænsning af normalaktivitet eller behov for minimal assistance. Karakteriseret af relativt svære symptomer, sædvanligvis bestående af én FS grad 4 (andre 0 eller 1) **eller** en kombination af mindre grader, værre end grænserne for tidligere trin. I stand til at gå uden hjælpemidler eller hvile ca. 300 m.
- 5.0 Kan gå uden hjælpemiddel eller hvile ca. 200 m. Symptomerne forhindrer sædvanlige daglige aktiviteter (som f.ex. at arbejde uden specielle foranstaltninger) (sædvanligvis én FS grad 5 alene, andre grad 0 eller 1, **eller** kombination af mindre grader, dog mere end i EDSS 4.0).
- 5.5 Kan gå uden hjælpemidler eller hvile ca. 100 m. Symptomerne begrænser almindelige daglige aktiviteter (sædvanligvis én FS grad 5 alene, andre 0 eller 1, **eller** kombination af mindre grader overskridende EDSS 4).
- 6.0 Intermitterende eller konstant behov for unilateral støtte ved gang (albuestok eller stok) for at kunne gå 100 m, evt. med hvile (sædvanlige FS-ækvivalenter en kombination af mere end to FS grad 3 eller højere).
- 6.5 Konstant behov for bilateralt ganghjælpemiddel (stokke, albuestokke eller rollator) for at kunne gå ca. 20 m uden hvile (sædvanlige FS-ækvivalenter en kombination af mere end to FS grad 3 eller højere).
- 7.0 Gangfunktion under 5 m, selv med hjælp. I praksis kørestolsbunden, kan selv køre almindelig kørestol og klarer

overførsler, er oppe ca. 12 timer daglig (sædvanlige FS-ækvivalenter en kombination af mere end én FS grad 4, meget sjældent pyramidebanefunktion grad 5 alene).

- 7.5 Helt kørestolsbunden, kan kun gå få skridt. Behøver oftest hjælp til overførsler. Kører selv, men kan ikke håndtere en almindelig kørestol en hel dag. Kan have behov for elektrisk kørestol (sædvanlige FS-ækvivalent er en kombination af mere end én FS grad 4).
- 8.0 Helt kørestolsbunden. Kan være oppe i kørestol meget af dagen. Kun delvis selvhjulpen. Ude af stand til at gå mere end nogle få trin, kørestolsbunden, hjælp til transfer, kan til dels selv betjene kørestolen over korte strækninger, men kan have behov for motoriseret kørestol (sædvanlige FS-ækvivalent er en kombination af grad 4 i flere systemer).
- 8.5 Sengebunden det meste af dagen, men kan bruge armene, delvis selvhjulpen (sædvanlige FS-ækvivalent er en kombination af grad 4 i flere systemer).
- 9.0 Hjælpeløs og sengebunden. Kan kommunikere og spise men skal mades (sædvanlige FS-ækvivalent er kombinationer af grad 4).
- 9.5 Fuldstændig hjælpeløs, sengebunden patient, kan ikke kommunikere rimeligt eller spise eller synke (sædvanlige FS-ækvivalent er kombinationer af grad 4 i næsten alle).
- 10.0 Død af DS.

Om referenceprogrammet

Bilag 10

Registreringsskema til beta-interferon-behandling af sekundær progressiv MS – kontrolskema

Dansk Multipel Sklerose Gruppe (DMSG) Registreringsskema til IFN-β behandling af sekundær progressiv MS KONTROLSKEMA																			
								S P											
Dato for undersøgelsen				CPR-nr.								Behandlingsnummer							
Antal måneder siden start Undersøgelse efter 3, 6, 12, 18 og 24 måneder etc.																			
Anfør præparat og dosis																			
Bivirkninger siden sidst:																			
Influenzasymptomer (herunder muskelømhed, hovedpine, feber)																			
Styrke: 0. Ikke tilstede 1. Svage 2. Moderate 3. Stærke (f.eks. m. feber el. kulderystelser)																			
Hudreaktion																			
Styrke: 0. Ikke tilstede 1. Ikke rødme 2. Rødme + elevation/kløe/ømhed 3. Ulceration																			
Anden bivirkning (angiv arten):																			
Styrke: 0. Ikke tilstede 1. Svage 2. Moderate 3. Stærk																			
Blodtryk												/							
Antal attacker (siden sidst)																			
Antal attacker med påvirket ADL (siden sidst)																			
Antal attacker behandlet med steroider (siden sidst)																			
Antal indlæggelsesdage (side sidst) Uanset årsag og afdeling; Ry og Haslev ikke inkluderet																			
Kurtzkes Funtional Systems																			
FS1 Pyramidal 0-5 FS2 Cerebell. 0-5 FS3 Hjernest. 0-5 FS4 Sensorisk 0-6 FS5 Sfincter 0-6 FS6 Opticus 0-6 FS7 Mental 0-6 FS8 Andet 0-1																			
EDSS (Se kodeskema)																			
Patientens angivelse af tilstanden siden behandlingsstart																			
0. Uændret 1. Svag bedring $\rightarrow$ 1. Svag forværring 2. Tydelig bedring $\rightarrow$ 2. Tydelig forværring																			
Ved behandlingsophør: Angiv dato																			
og årsag:																			
Dato for næste kontrol																			
Sygehus, afdeling, dato																			

Sendes til
Scleroseregistret
Rigshospitalet afsn. 7013
Tagensvej 20
2200 København N

Underskrift

Om referenceprogrammet

Bilag 11

Patientinformation om beta-interferon-behandling af attakvis dissemineret sklerose

Af Nils Koch-Henriksen og Per Soelberg Sørensen

Hvad er beta-interferon?

Beta-interferon er en art protein (æggehvidestof), der dannes af kroppens immunapparat, hvor det fungerer som signalstof. Det hæmmer betændelsesreaktioner og virusinfektioner. Stoffet er også i stand til at påvirke de betændelsesreaktioner, der ses ved dissemineret sklerose, men den nøjagtige virkemåde er ikke kendt. Naturligt beta-interferon er uhyre vanskeligt at fremskaffe i større mængder, men beta-interferon fremstilles nu ved gensplejsningsteknik. Det findes i 2 typer: Interferon-beta-1b og Interferon-beta-1a.

Hvordan påvirker beta-interferon sygdommen?

Beta-interferon er i stand til at nedsætte antallet af sygdomsangreb (attakker) hos sklerosepatienter. Det drejer sig om skleroseramte, hos hvem symptomerne optræder i attakker, men hvor tilstanden mellem attackerne er stabil uden forværring.

Et attack er neurologiske symptomer, der opstår pludseligt og oftest følges af en bedring, der intræder i løbet af dage, uger eller måneder.

To store amerikanske og en amerikansk/europæisk undersøgelse har vist, at beta-interferon hos denne gruppe skleroseramte:

- ❖ kan nedsætte antallet af attakker med 25-30%
- ❖ kan mindske attackernes sværhedsgrad
- ❖ kan reducere de ardannelser, der ses i hjernen på MR-skanning hos skleroseramte
- ❖ synes at kunne forsinke udviklingen af varige symptomer.

Derimod kan Beta-interferon hverken standse eller helbrede dissemineret sklerose, og allerede erhvervede kroniske symptomer bedres ikke under behandlingen.

Hvem kan få behandling?

Beta-interferon-behandling ved attackvis dissemineret sklerose er forbeholdt patienter med tegn på aktivitet i sygdommen, visende sig ved, at der har været mindst to sikre attacker i løbet af de seneste to år.

Ikke alle tilfælde af symptomforværring er attacker. F.eks. er symptomforværring i forbindelse med infektioner eller symptomforværringer af mindre end 24 timers varighed ikke attacker. Det samme gælder de svingninger i tilstanden fra dag til dag eller uge til uge, som mange patienter oplever. Sådanne tilfælde er ikke udtryk for igangværende sygdomsaktivitet, og de giver ikke i sig selv anledning til behandling.

Hvordan foregår behandlingen?

Behandlingen med beta-interferon igangsættes og følges op på neurologiske ambulatorier, hvor medicinen bliver udleveret. Beta-interferon gives som indsprøjtning under huden eller ind i musklen, for eksempel på lårene. Indsprøjtning under huden kan bedst sammenlignes med, hvordan sukkersygepatienter tager insulin. Det kan ikke indtages gennem munden, da det ville blive nedbrudt i mave-tarmkanalen. Den skleroseramte eller en pårørende foretager selv indsprøjtninger af beta-interferon efter oplæring.

Bivirkninger og forsigtighedsregler

De fleste patienter, der behandles med beta-interferon, får bivirkninger i starten. Hyppigst er irritation, rødme og eventuelt smerte på stedet for indsprøjtningerne under huden. Denne bivirkning ses sjældnere ved indsprøjtning i musklen. Hos halvdelen af patienterne aftager eller svinder disse gener i løbet af det første behandlingsår.

Mere end halvdelen af beta-interferon behandlede får influenza-lignende symptomer efter hver indsprøjtning, sædvanligvis af nogle timers varighed. Det drejer sig om feber, muskelsmerter og sygdomsfølelse. Det er mest udtalt i starten men svinder hos de fleste i løbet af nogle måneder. Symptomerne kan behandles med paracetamol (som findes i Panodil, Pamol, Pinex m.v.).

Sjældnere bivirkninger er menstruationsforstyrrelser, ængstelse og følelsesmæssige svingninger. Nogle, men ikke alle undersøgelserne, har rapporteret depression som en mulig bivirkning. Behandlingen bør derfor ikke anvendes til skleroseramte, der tidli-

gere har haft alvorlige depressioner. Ligeledes kan behandlingen heller ikke gives til patienter med dårlig lever- eller nyrefunktion eller til patienter med dårlig kontrolleret epilepsi.

Der ses yderst sjældent påvirkning af knoglemarven og leverfunktionen. Derfor kontrolleres disse funktioner med regelmæssige blodprøver under behandlingen.

En del af patienterne i behandling med beta-interferon danner antistoffer mod præparatet, enten forbigående eller permanent. Betydningen af antistoffer for virkningen af behandlingen på længere sigt kendes ikke, men sandsynligvis nedsætter de virkningen noget. Antistoffer optræder hyppigere ved Interferon-beta-1b end ved Interferon-beta-1a.

Under behandlingen følges sygdomsforløbet og bivirkninger ved regelmæssige undersøgelser på neurologisk afdeling. Der vil blive taget blodprøver for at undersøge, hvordan immunapparatet reagerer mod indsprøjtningerne.

Oplysninger om symptomer og bivirkninger for alle behandlede patienter gemmes i en central database i Scleroseregistret på Rigshospitalet.

Graviditet og amning

Det kan ikke udelukkes, at beta-interferon kan give fosterskader. Behandlingen må derfor ikke gives til gravide, ligesom kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention (*p-piller, spiral, kondom eller pessar med sæddræbende creme eller pause/ophør af seksualliv*) eller være steriliserede.

Hvis disse forhold ændrer sig undervejs hos en kvinde i behandling, skal hun straks underrette den behandlede læge. Beta-interferon må heller ikke gives til kvinder, der ammer.

Hvornår bør behandlingen ophøre?

Beta-interferon virker ikke hos alle sklerosepatienter, og behandlingen bør ophøre, hvis sygdomsaktiviteten øges, og symptomerne forværres kraftigt, eller hvis der opstår alvorlige bivirkninger. Hos patienter, der når et kronisk fremskredent stadium af sygdommen, med betydelige handikaps, og hvor fortsat behandling efter en lægelig vurdering ikke vil gavne, vil behandlingen også blive stoppet.

Præparater

Betaferon – Interferon-beta-1b fra firmaet *Schering*. Registreret i

Danmark i 1996 til behandling af attackvis dissemineret sklerose. Gives i en dosis på 8 millioner enheder hver 2. dag ved indsprøjtning **under huden**.

Avonex – Interferon-beta-1a fra firmaet *Biogen*, forhandles af *ASTRA-Danmark*. Registreret i Danmark i april 1997 til behandling af attackvis dissemineret sklerose. Gives i en dosis på 6 millioner enheder 1 gang om ugen ved indsprøjtning **i en muskel**.

Rebif – Interferon-beta-1a fra firmaet *Serono*. Er 6. maj 1998 registreret i Danmark til behandling af attackvis dissemineret sklerose. Gives i en dosis på 6 millioner enheder 3 gange om ugen ved indsprøjtning **under huden**.

Om referenceprogrammet

Bilag 12

Patientinformation om beta-interferon-behandling af sekundær progressiv dissemineret sklerose

Af Nils Koch-Henriksen og Per Soelberg Sørensen

Hvad er beta-interferon?

Beta-interferon er en art protein (æggehvidestof), der dannes af kroppens immunapparat, hvor det fungerer som signalstof. Det hæmmer betændelsesreaktioner og virusinfektioner. Stoffet er også i stand til at påvirke de betændelsesreaktioner, der ses ved dissemineret sklerose, men den nøjagtige virkemåde er ikke kendt. Naturligt beta-interferon er uhyre vanskeligt at fremskaffe i større mængder, men beta-interferon fremstilles nu ved gensplejsningsteknik. Det findes i 2 typer: Interferon-beta-1b og Interferon-beta-1a.

Hvad er 'sekundær progressiv' dissemineret sklerose?

Der er to typer sygdomsaktivitet ved dissemineret sklerose: 1) attakker (sygdomsangreb) og 2) gradvis forværring. Ved attakker forstås relativt pludseligt opståede eller forværrede symptomer, der ofte igen aftager, typisk i løbet af dage, uger eller måneder, og, især i begyndelsen af sygdommen, helt kan forsvinde. Gradvis forværring kan være tilstede fra sygdommens start, men begynder hos de fleste først en del år senere.

Ved *sekundær progressiv* dissemineret sklerose forstås, at patienter, der har – eller har haft – attakker, nu oplever gradvist fremadskridende symptomer. Denne fremadskriden er oftest langsom gennem mange år, men kan hos nogle forløbe hastigt. Omvendt vil der være patienter med godartet forløb, hos hvem den gradvise forværring går i stå eller aldrig rigtigt kommer i gang, og hvor tilstanden vil være stabil.

Sygdomstilfælde, hvor der aldrig har været attakker, og som fra starten har været præget af gradvis fremadskriden, benævnes *primær progressiv* dissemineret sklerose. Denne type af sygdommen adskiller sig på flere punkter fra den attakvise og sekundært

progressive disseminerede sklerose og udgør ca. 15% af alle sygdomstilfælde.

Hvordan påvirker beta-interferon sygdommen?

Beta-interferon er i stand til at nedsætte sygdomsaktiviteten ved *sekundær progressiv* dissemineret sklerose. Det viser sig dels ved en moderat opbremsning af sygdommens gradvise fremadskriden, og dels ved reduktion af antallet af eventuelle angreb. Desuden kan beta-interferon reducere de angreb, der ses i hjernen på MR-skanning hos skleroseramte.

En store fælleseuropæisk undersøgelse, hvori der deltog mere end 700 patienter, har vist, at beta-interferon-1b hos denne gruppe skleroseramte kan udsætte forværring af sygdommen en tid.

Undersøgelsen var kontrolleret, dvs. halvdelen af patienterne, tilfældigt udvalgt, fik indsprøjtninger med saltvand i stedet for beta-interferon, men patienterne og de undersøgende læger var 'blindede' med hensyn til, hvem der fik hvad. Behandlingstiden var mellem 24 og 36 måneder. I det tidsrum oplevede 50% af de saltvandsbehandlede symptomforværring mod 39% af de beta-interferonbehandlede. Desuden mistede 25% af de saltvandsbehandlede gangfunktionen mod 17% af de beta-interferonbehandlede. Det er udregnet, at symptomforværringen blev udskudt i ca. 12 måneder, og at tabet af gangfunktionen blev udskudt i ca. 9 måneder. I den sekundært progressive fase af sygdommen spiller angreb sædvanligvis en mindre rolle, men også her sås en virkning, idet angrebenes antal hos de beta-interferonbehandlede blev reduceret med ca. 30% i forhold til de saltvandsbehandlede, og angrebene var mildere.

Derimod kan beta-interferon hverken standse eller helbrede dissemineret sklerose, og allerede erhvervede kroniske symptomer bedres ikke under behandlingen.

Hvem kan få behandling?

Beta-interferon-behandling ved sekundær progressiv dissemineret sklerose er forbeholdt patienter med tegn på aktivitet i sygdommen, visende sig ved mærkbar gradvis symptomforværring eller forekomsten af mindst to sikre angreb i løbet af de seneste 2 år.

Patienter i et fremskredet stadie af sygdommen med kroniske symptomer og alvorlige handikaps, og som ved en lægelig vur-

dering ikke forventes at få gavn af behandlingen, vil ikke blive tilbudt beta-interferon.

Der foreligger endnu ikke undersøgelser af behandlingens virkning på patienter med *primær progressiv* dissemineret sklerose (se ovenfor). Beta-interferon er derfor ikke godkendt til behandling af *primær progressiv* dissemineret sklerose. Da denne type af sygdommen på flere punkter adskiller sig fra sekundær progressiv dissemineret sklerose, kan man ikke umiddelbart overføre resultaterne dertil. *Patienter med primær progressiv dissemineret sklerose vil derfor ikke foreløbigt blive tilbudt behandlingen.*

Hvordan foregår behandlingen?

Behandlingen med beta-interferon igangsættes og følges op på neurologiske ambulatorier, hvor medicinen bliver udleveret. Beta-interferon gives som indsprøjtning under huden, for eksempel på lårene. Indsprøjtning under huden kan bedst sammenlignes med, hvordan sukkersygepatienter tager insulin. Det kan ikke indtages gennem munden, da det ville blive nedbrudt i mave-tarmkanalen. Den skleroseramte eller en pårørende foretager normalt selv indsprøjtninger af beta-interferon efter oplæring, men hvor det ikke kan lade sig gøre, må hjemmesygeplejersken træde til.

Bivirkninger og forsigtighedsregler.

De fleste patienter, der behandles med beta-interferon, får bivirkninger i starten. Hyppigst er irritation, rødme og eventuelt smerte på stedet for indsprøjtningerne under huden. Denne bivirkning ses sjældnere ved indsprøjtning i musklen. Hos halvdelen af patienterne aftager eller svinder disse gener i løbet af det første behandlingsår.

Mere end halvdelen af beta-interferon behandlede får influenza-lignende symptomer efter hver indsprøjtning, sædvanligvis af nogle timers varighed. Det drejer sig om feber, muskelsmerter og sygdomsfølelse. Det er mest udtalt i starten men svinder hos de fleste i løbet af nogle måneder. Symptomerne kan behandles med paracetamol (som findes i Panodil, Pamol, Pinex m.v.). En del patienter har rapporteret om øget spasticitet i timerne efter hver indsprøjtning. Sjældnere bivirkninger er menstruationsforstyrrelser, ængstelse og følelsesmæssige svingninger. Enkelte undersøgelser, som vedrørte patienter i den attackvise fase, har angivet depression som en mulig bivirkning. Behandlingen bør derfor ikke umiddelbart anvendes til skleroseramte, der tidligere har haft alvorlige de-

pressioner. Ligeledes kan behandlingen heller ikke gives til patienter med dårlig lever- eller nyrefunktion eller til patienter med dårlig kontrolleret epilepsi. Der ses yderst sjældent påvirkning af knoglemarven og leverfunktionen. Derfor kontrolleres disse funktioner med regelmæssige blodprøver under behandlingen.

En del af patienterne i behandling med beta-interferon danner antistoffer mod præparatet, enten forbigående eller permanent. Betydningen af antistoffer for virkningen af behandlingen på længere sigt kendes ikke, men sandsynligvis nedsætter de virkningen noget. Antistoffer optræder hyppigere ved Interferon-beta-1b end ved Interferon-beta-1a.

Under behandlingen følges sygdomsforløbet og bivirkninger ved regelmæssige ambulante undersøgelser på neurologisk afdeling. Der vil blive taget blodprøver for at undersøge, hvordan immunapparatet reagerer mod indsprøjtningerne.

Oplysninger om symptomer og bivirkninger for alle behandlede patienter gemmes i en central database i Scleroseregistret på Rigshospitalet.

Graviditet og amning

Det kan ikke udelukkes, at beta-interferon kan give fosterskader. Behandlingen må derfor ikke gives til gravide, ligesom kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention (*p-piller, spiral, kondom eller pessar med sæddræbende creme eller pause/pophør af seksualliv*) eller være steriliserede.

Hvis disse forhold ændrer sig undervejs hos en kvinde i behandling, skal hun straks underrette den behandlede læge. Beta-interferon må heller ikke gives til kvinder, der ammer.

Hvornår bør behandlingen ophøre?

Beta-interferon virker ikke hos alle sklerose-patienter, og behandlingen bør ophøre, hvis sygdomsaktiviteten øges, og symptomerne forværres kraftigt, eller hvis der opstår alvorlige bivirkninger. Hvis patienten når et kronisk fremskredent stadium af sygdommen med alvorlige handikaps, og fortsat behandling efter en neurologisk vurdering ikke kan gavne, vil behandlingen også stoppe.

Præparater

Betaferon – Interferon-beta-1b fra firmaet *Schering*. Registreret i EU og Danmark januar 1999 til behandling af sekundær progres-

siv dissemineret sklerose. Gives i en dosis på 8 millioner enheder hver 2. dag ved indsprøjtning under huden.

Om metoden

Bilag 13

Redegørelse for anvendte metoder i forbindelse med udvalgets arbejde

Udvalget har været sammensat af personer med følgende baggrund: lægelige eksperter inden for området sklerose; en ekspert i området neurologi; eksperter i sundhedsøkonomi; eksperter i statistik og bearbejdning af data; en patientrepræsentant for sygdomsforeningen; en repræsentant fra Amtsrådsforeningen samt en fra H:S; repræsentanter fra Lægemiddelstyrelsen og endelig har Sundhedsstyrelsens kontor vedrørende sundhedsplanlægning og sundhedsfaglige uddannelser været repræsenteret.

Rapporten er udarbejdet af et forfatterkollektiv, bestående af de forskellige udvalgsmedlemmer. De enkelte bidrag er blevet samlet og redigeret af MTV-instituttet i samspil med den øvrige gruppe.

Med hensyn til litteratursøgning har MTV-instituttet udført en søgning på "Beta-interferon-behandling af multipel sklerose" i følgende databaser og informationskilder i perioden oktober 1998 til januar 1999:

Medline (SilverPlatter)	1990 – Januar 1999
Medline (PubMed)	1990 – Januar 1999
The Cochrane Library	Issue 4, 1998
Best Evidence	vol., 1998
DARE (http://nhscrd.york.ac.uk)	1998
NHS Economic Evaluation Database (http://nhscrd.york.ac.uk)	1998
HTA Database (http://nhscrd.york.ac.uk)	1998
INAHTA publications (http://www.inahta.org/)	1998
INAHTA current projects (http://nzhta.chmeds.ac.nz/inahta/inahta.htm)	1998
Lancet Discussion Forum (http://www.thelancet.com/)	Januar 1999

Beskrivelse af de anvendte søgestrategier kan fås ved henvendelse til Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering, e-mail: mtv@sst.dk

De studier, der specifikt har omhandlet beta-interferon-behandling af sklerose patienter set ud fra et af de fire MTV-hovedelementer (teknologi, patienten, organisationen og økonomien) er blevet videresendt til de udvalgsmedlemmer, der har bidraget med oplæg inden for det pågældende område.

Herudover har hver enkelt bidragsyder i visse tilfælde selv foretaget en søgning i Medline samt opbygget sit bidrag på baggrund af forudgående kendskab til relevant litteratur samt kongresberetninger.