

Socialstyrelsen
msparkinson@socialstyrelsen.se

Stockholm 2016-03-21

Remissvar: Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom – Stöd för styrning och ledning – Remissversion 2016

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) har tagit del av remissversionen av rubricerade riktlinjer.

Denna skrivelse har utarbetats av en arbetsgrupp med deltagare från LIF:s medlemsföretag och är kvalitetsgranskad av LIF:s Medicinska råd. LIF har under Socialstyrelsens framtagande av dessa riktlinjer haft en löpande dialog med projektledningen vad avser förslag till avgränsningar och Socialstyrelsens modell för arbetet med utformningen av riktlinjerna.

Socialstyrelsens arbete med att arbeta fram nationella riktlinjer är lovvärt utifrån ett flertal aspekter och vi delar förhoppningen att de nationella riktlinjerna skall hjälpa till med att göra den ojämlika vården för patienter med multipel skleros och Parkinsons sjukdom mer jämlik, effektivisera vården och öka patienternas delaktighet. En betydande del i utvecklingsarbetet presenteras först i slutversionen, det är vår förhoppning att de indikatorer som då presenteras anger en tydlig riktning för vården med konkreta och adekvata målnivåer för patienter med multipel skleros och Parkinsons sjukdom.

Riktlinjerna omfattar två skilda sjukdomar, multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Med anledning av detta förordar LIF att riktlinjerna utformas med två tydligare separerade avsnitt som i alla avseenden belyser varje sjukdom för sig. Även om båda sjukdomarna hör till de neurologiska sjukdomarna är sjukdomsmekanismer och behandling olika. Dessutom engageras i vissa avseenden olika delar av vården vid de två sjukdomstillstånden. Vi är övertygade om att helt separata riktlinjer ökar tydligheten och användbarheten och därigenom ökar förutsättningarna för implementering. I de avseenden det finns resonemang som är tillämpliga för båda sjukdomarna kan det anföras i båda de sjukdomsrelaterade delarna eller i ett separat generellt avsnitt med hänvisning till de specifika delarna.

LIF:s huvudsakliga synpunkter framförs nedan. Mer detaljerade synpunkter på innehållet i relation till respektive sjukdomstillstånd återfinns i bilaga. LIF har valt att inte kommentera de delar i riktlinjeförslaget som ses som väl underbyggda.

- LIF uppskattar att Socialstyrelsen kontinuerligt utvecklat och ökat öppenheten avseende arbetssättet för framtagandet av riktlinjer.
- LIF skulle önska ytterligare tydlighet avseende i vilken utsträckning det i praktiken är möjligt att beakta läkemedelsbranschens synpunkter vad gäller valet av tillstånds-/ åtgärdspar. Se exempel i bilaga angående åtgärd som fortsatt inte finns belyst.
- LIF noterar med tillfredsställelse att det i remissversionen endast i begränsad utsträckning förekommer rekommendation av läkemedel utanför godkänd indikation och då för tillstånd där det i allt väsentligt saknas godkända läkemedel. Som företrädare för den forskande läkemedelsbranschen anser LIF att är det angeläget att riktlinjer i första hand innehåller rekommendationer för läkemedel inom godkänd indikation.
- LIF ser mycket positivt på ambitionerna kring digitalisering och mer frekvent uppdatering av riktlinjerna med nya godkända läkemedel och indikationer. Riktlinjerna bör dock uppdateras i den takt som väsentlig ny evidens blir tillgänglig snarare än vid bestämda tidsintervall.

Ekonomiska och organisatoriska konsekvenser

I remissversionen finns förslag på ändringar av vissa vårdprocesser som innebär såväl organisatoriska som ekonomiska konsekvenser för hälso- och sjukvården. För att möjliggöra implementering av riktlinjerna anser LIF att det är viktigt att de ekonomiska konsekvenserna inte underskattas. Om det inte avsätts tillräckliga resurser i vården riskerar det ta lång tid innan riktlinjerna implementeras fullt ut.

Skrivningarna i det hälsoekonomiska underlaget till remissversionen är inte helt konsekventa vad gäller urval av studier och val av utfallsmått vid jämförelser mellan behandlingseffekter. Det kan inte uteslutas att en korrigerad av detta skulle leda till andra slutsatser i det hälsoekonomiska underlaget, vilket skulle få konsekvenser för motiveringar och prioriteringar i riktlinjeförslaget.

Målvärden och uppföljning

LIF uppskattar den uttalade ambitionen att samtidigt med riktlinjerna presentera målnivåer för angivna indikatorer utifrån en baslinjeundersökning av aktuell måluppfyllelse i landets landsting. LIF ser det som mycket angeläget att de målnivåer som avses presenteras i samband med de slutgiltiga riktlinjerna bereds genom remissförfarande.

Hantering av faktaunderlag

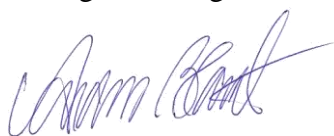
För att säkra att det vetenskapliga underlaget är så fullständigt som möjligt – när de slutgiltiga riktlinjerna presenteras – föreslår LIF att underlaget i framtiden offentliggörs innan det överlämnas till prioriteringsgruppen. Det skulle möjliggöra för LIF:s medlemsföretag och andra intressenter att lämna förslag på kompletteringar i ett tidigare skede. LIF föreslår därför att en sådan ordning införs vid framtida uppdateringar och vid utveckling av helt nya nationella riktlinjer.

LIF saknar dock redovisning av grunderna för att välja bort vissa litteraturreferenser som fångats vid sökning enligt den angivna söksträngen. Samtidigt upplever LIF att vissa pub-

likationer saknas som rimligen borde ha fångats enligt definierad söksträng. LIF noterar också att det i underlaget förekommer att enskilda referenser anføres i anslutning till vissa tillstånds- och åtgärdspar men inte i andra där samma data som underlag bör kunna tillskrivas motsvarande betydelse. I tillägg önskar LIF förtydligande av processen för urval av litteratur som inte fångats i sökning men ändå lagts till underlaget.

Specifika synpunkter i relation till multipel skleros och Parkinsons sjukdom finns beskrivna i bilaga.

Vänliga hälsningar



Anders Blanck
Generalsekreterare

Bilaga

Multipel skleros

LIF noterar att tillstånds- och åtgärdslistan i sin helhet inte är konsekvent beskriven med avseende på givna prioritet samt vad som tas med i kommentar och motivering. Exempelvis ges vid aktiv skovvis MS samma prioritering för väldokumenterade registrerade läkemedelsbehandlingar och stamcellstransplantation när det i det vetenskapliga underlaget konstateras att den vetenskapliga evidensen är begränsad för stamcellstransplantation och att ”resultat på andra viktiga effektmått saknas”.

Summering av effekt och evidensstyrka presenteras inte helt konsekvent. I det vetenskapliga underlaget förekommer till exempel att konfidensintervall i vissa fall anges i anslutning till tabellerad relativ effekt, medan det i andra fall redovisas i tabell för inkluderade studier. Exempel på detta kan ses vid jämförelse mellan MS 9, 10 och 11.

Ytterligare ett exempel där tillämpningen inte är entydigt konsekvent är uppgifter om data när det gäller graviditet. Här finns det troligen ett värde av en generell hänvisning till att en stor andel av patientgruppen med skovvis förlöpande MS består av kvinnor i fertil ålder.

Angående återkommande magnetkameraundersökningar vid inflammatoriskt aktiv MS, CIS och RIS (MS38) bör det betonas att magnetkameraundersökning en gång per år inte är tillräckligt för patienter som är nydiagnostiserade, för patienter med tecken på aktiv sjukdom (t.ex. skov) trots behandling samt för patienter som nyligen gjort terapibyte. Här behövs ofta undersökning med tätare tidsintervall, t.ex. var 3-6 månad med referens till Svenska MS-sällskapets rådgivande dokument.

Ekonomiska och organisatoriska konsekvenser

Till grund för den hälsoekonomiska analysen ligger ett antal studier där effektmåttet EDSS progression är drivande för resultaten. Vi vill fästa uppmärksamhet på det faktum att urvalet lett fram till att interferoner är de mest effektiva behandlingarna för att bromsa MS och att detta inte är samstämmigt med professionens värdering av dessa läkemedel. Mot denna bakgrund är det befogat att se över urvalet av effektdata. Vi har funnit tre kritiska punkter som har bidragit till att urvalet blivit skevt. LIF bedömer att ett annat urval till det hälsoekonomiska underlaget för MS högst sannolikt skulle lett till andra resultat.

1. För flera åtgärder är urvalet av hälsoekonomiska underlag baserat på den senaste av de listade studierna som visar utfall i ett passande format. Undantag görs för interferoner där både PRISMS-studien med Rebif och MSCRG-studien med Avonex inkluderats. I riktlinjerna behandlas interferoner som en grupp och det är därför mer konsekvent att välja en studie med båda läkemedlen eller att inkludera en studie per läkemedel, dvs. att också väga in studier av Betaferon.
2. Den viktigaste effektparametern för de hälsoekonomiska analyserna är progression av invaliditet (EDSS). I alla studier som inkluderats - bortsett från MSCRG - mäts det genom att jämföra andelen patienter i varje grupp som progredierat på EDSS-skalan och där försämringen varit kvarstående i 3 månader. Detta skiljer sig åt från MSCRG-studien, där försämringen skulle vara kvarstående i 6 månader. Det är oklart vilken betydelse denna skillnad har för tolkningen av data.
3. Skälet till att välja att beakta riskreduktionen vid 1 år i stället för vid 2 år i MSCRG-studien är oklart. Det saknas medicinskt motiv för att välja den kortare uppföljningstiden när en längre finns och dessutom är angiven som primär endpoint. Detta förefaller ännu mer oklart när motsvarande val inte gjorts för något av de andra läkemedlen.

Kommentarer som berör litteraturreferenser.

1. En litteraturreferens som uppfyller sökkriterierna men saknas i urvalet samtidigt som den är relevant för rad MS9 och dessutom grund för CIS-indikationen vid MS är: Comi G., DeStefano N., reedman M., Barkhof F., Polman C., Uitdehaag B., et al. (2012) Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon β -1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 11: 33–41.
2. Det är också något oklart varför en del publikationer, såsom den nedanstående systematiska översikten av MS-behandlingar ingår som referens i en del tillstånds- och åtgärdspar men inte i andra. Denna publikation har valts ut som referens för rad MS24 men inte för MS9, 10 och 14, trots att publikationen jämför behandlingar omnämnda i alla dessa rader för respektive patientpopulation och med eftersökta utfallsmått. Detta är särskilt intressant då just avsaknaden av sådana jämförelser omnämns som en brist i dokumentationen för bl.a. rad MS9. Filippini, G, Del Giovane, C, Vacchi, L, D'Amico, R, Di Pietrantonj, C, Beecher, D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 6:CD008933.
3. På sidan 53 i remissversionen i kapitlet om sjukdomsmodifierade behandlingar går det att läsa att: ”Baserat på en fördelning mellan tre olika behandlingar (40% IFN, 40% DMF och 20% natalizumab)” Denna fördelning förefaller sakna referens. Senare i samma stycke, står att ”En Europeisk sammanställning angav att mer än 30% av personer med skovvis MS i Sverige behandlas med andra linjens sjukdomsmodifierande preparat.” De två uppgifterna är inte överensstämmande och det är oklart om riktlinjeförslaget uttrycker en önskan om förändring i fördelningen, där andra linjens behandling bör öka till 30%.

Parkinsons sjukdom

Riktlinjeförslaget anger hög prioritet (2) till både multidisciplinärt teamomhändertagande för att samordna insatser som ges till Parkinsonpatienter (G1) samt till behandlingskonferens inför beslut om avancerad Parkinsonbehandling (PD27). LIF konstaterar dock att dessa prioriteringar inte stöds av underliggande vetenskaplig evidens.

Åtgärderna är lovvärda men resurskrävande och kommer sannolikt vara genomförbara endast på ett begränsat antal sjukhus. För implementering av G1 som berör neurologspecialisters möjlighet att behandla Parkinsons sjukdom i alla faser medför prioriteringen således en risk för begränsad tillgång till relevant sjukvård. Många neurologer och geriatriker saknar tillgång till PS-sjuksköterskor såväl som andra specialiteter. Avsaknad av dessa kollegor/team bör inte vara ett hinder för att behandla personer med Parkinsons sjukdom. Avseende behandlingskonferenser för personer med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, PD27, finns det ett begränsat och kanske begränsande antal neurologer som har erfarenhet av alla de tre behandlingar som avses. Prioritering av dessa centraliserande åtgärder (team och behandlingskonferenser) riskerar att leda till långa väntetider för Parkinsons-patienter. Vården behöver utveckla kunskap om effektiviteten av dessa åtgärder samtidigt som det kan vara angeläget att tillföra resurser och adressera kompetensförsörjning för att minska flaskhalsarna i vården.

Den företagna termen ”Avancerad behandling” ger en oriktig bild av de behandlingar som avses. Läkemedelsverket använder denna term för cellterapi, genterapi och terapier som innefattar vävnad. LIF föreslår i stället att det beskrivande begreppet ”Behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas” används med hänvisning till en önskad samstämmighet mellan olika myndigheters terminologi. De läkemedel som avses i riktlinjeförslaget har av Läkemedelsverket godkända indikationer med just den lydelsen alternativt behandling av motoriska svängningar (”on-off” fenomen).

Ekonomiska och organisatoriska konsekvenser

Avseende det hälsoekonomiska underlaget för Parkinsons sjukdom önskas klarhet i hur risker för systematiska fel har minimerats. LIF noterar att det till utfallet från den systematiska litteratursökningen lades ytterligare tre artiklar och en poster. Det framgår inte hur relevansen för svenska förhållanden och kvaliteten på de inkluderade artiklarna har bedömts inte heller om viktning och känslighetsanalys har tillämpats. Det kan inte uteslutas att en korrigering av detta skulle leda till andra slutsatser i det hälsoekonomiska underlaget, vilket skulle få konsekvenser för motivering och prioritering i riktlinjeförslaget.

LIF noterar att angelägna tillstånd inte finns belysta i remissversionen av riktlinjerna. Parkinsons sjukdom, som trots optimal behandling med levodopa uppvisar motoriska och gastrointestinala komplikationer med åtgärden behandlingstillägg med transdermal dopaagonist saknas i underlaget och bör därför läggas till i dessa riktlinjer. LIF föreslog detta redan inför avgränsningarna av T/Å-listan. Bakgrunden till förslaget finns väl beskrivet i Fasano et al. Lancet Neurology 2015.

Remissversionen saknar tillräcklig vägledning för vilka Parkinsons-patienter som kan vara aktuella för utredning gällande pump- och DBS-behandling. Remissen diskuterar patienter som får otillräcklig effekt av konventionella behandlingar, där livskvalitet, delaktighet och aktiviteter i dagligt liv försämras på grund av sjukdomens oförutsägbara svängningar men ger ingen vägledning i hur dessa faktorer ska bedömas och värderas av remitterande läkare. Förslagsvis bör gränsvärden för sjukdomsduration, antal tablettintag, tid i OFF och eventuellt förekomst av besvärande dyskinesier samt behandlingsresistent tremor anges.

Remissversionen menar att pump- och DBS-behandling är medicinskt likvärdiga men, baserat på ekonomiska ställningstaganden, att pumpbehandling ska övervägas främst för de individer där DBS inte anses lämpligt ur ett rent medicinskt-/tekniskt perspektiv. Patientens lagstadgade medbestämmande och delaktighet i val av behandling måste dock betonas.

Betydelsen av väl fungerande kvalitetsregister i relation till registrets täckningsgrad, målnivåer och uppföljning bör förtydligas inför de slutgiltiga riktlinjerna.