

Medicinrådets vurdering vedrørende siponimod til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	98950
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Sekundær progressiv multipel sklerose	6
3.2	Siponimod	7
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode.....	8
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier	11
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	20
6.	Andre overvejelser	21
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	22
8.	Referencer	23
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	24
10.	Versionslog	26
11.	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	27
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	27
11.2	GRADE	28

©Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



1. Medicinrådets konklusion

Værdien af siponimod til sekundær progressiv multipel sklerose **kan ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder, da vurderingen er baseret på en ikke-prædefineret subgruppe i det kliniske studie, og der ikke var data fra den relevante population på flere effektmål. På baggrund af fagudvalgets vurdering af især data på det kritiske effektmål sygdomsforværring finder Medicinrådet det sandsynligt, at siponimod har en bedre effekt end placebo. Retningen på effekten kan vurderes, men ikke dens størrelse. Medicinrådet finder det også sandsynliggjort, at siponimod medfører flere bivirkninger end placebo, da bivirkningsprofilen ligner den for fingolimod, og dermed indebærer en risiko for langsigtede og alvorlige bivirkninger.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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

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

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



2. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
EDSS:	Målemetode til vedvarende sygdomsforværring
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
MS:	Multipel sklerose
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per-protocol</i>
PPMS:	Primær progressiv multipel sklerose
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
RRMS:	<i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i>
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SPMS:	Sekundær progressiv multipel sklerose
RR:	Relativ risiko



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af siponimod til sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Novartis. Vi modtog ansøgningen den 23. september 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har siponimod sammenlignet med placebo for patienter med sekundær progressiv multipel sklerose?

3.1 Sekundær progressiv multipel sklerose

Der findes overordnet tre typer af multipel sklerose (MS): Primær progressiv multipel sklerose (PPMS), som er karakteriseret ved en gradvis udvikling af nye neurologiske symptomer uden efterfølgende remission. Denne type MS er ikke relevant for denne protokol og vil derfor ikke blive diskuteret yderligere. Recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS), også kaldet attakvis MS, er karakteriseret ved episoder med forværring af symptomer efterfulgt af perioder med remission. RRMS kan med tiden udvikle sig til sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), som er karakteriseret ved en gradvis udvikling af nye neurologiske symptomer uden remission, som optræder uafhængigt af angreb. SPMS er forbundet med hurtigere og mere udtalt udvikling af blivende neurologisk funktionsnedsættelse end RRMS. Patienten kan stadig opleve angreb ved SPMS, men de bliver færre med tiden [2]. Omkring 85 % af MS-patienterne debuterer med RRMS. Det varierer meget fra person til person, hvornår man går fra RRMS til den sekundære fase (SPMS). I gennemsnit sker det for omkring 50 % 20 år efter, at diagnosen på attakvis multipel sklerose er stillet [1,3,4]. Da der ikke er en klar overgang mellem RRMS og SPMS, er det svært at fastslå, hvornår man går ind i den sekundære progressive fase [1,5]. Fagudvalget vurderer, at diagnosen hyppigst stilles på baggrund af, hvornår patienten sidst havde et angreb og registrering af funktionsniveau.

Hos patienter med SPMS adskiller inflammationen i centralnervesystemet sig væsentligt fra inflammationen ved RRMS. Ved SPMS inddrager inflammationen flere områder af hjernen, men er til gengæld ikke så intens, som det ses ved RRMS. Inflammationen ved SPMS omfatter i højere grad den grå substans i hjernen, hjernebinderne (meninges) og "slowly expanding lesions", og dette har ført til betegnelsen "kompartmentaliseret" inflammation. Kompartmentaliseret inflammation afspejler, at inflammationen hos SPMS-patienter i højere grad drives af celler, der er vedvarende til stede i hjernevævet, end immunceller, der kommer fra blodet [4]. Den type patologi, der karakteriserer SPMS, er mindre intens og lader sig i mindre grad fremstille med eksisterende konventionelle MR-scanningsmetoder. Det er derfor sværere at måle effekten af behandling på kort tids opfølgning. De behandlingseffekter, der ses, kan derfor forventes at blive større, når patienterne følges i længere tid (se yderligere i afsnit 7) [6].



Patientpopulationen adskiller sig fra RRMS-patienterne ved, at patienterne er i et stadie af deres sygdom, hvor der er betydelig læsionsbyrde, og de har betydeligt mere nedsat funktion. På dette tidspunkt i sygdommen betyder små ændringer i funktionsniveau derfor meget.

SPMS kan inddeles i aktiv SPMS og ikke-aktiv SPMS. Ved aktiv SPMS har patienterne angreb og/eller inflammatorisk aktivitet på MR-scanning. Ved ikke-aktiv SPMS har patienterne ikke angreb eller MR-aktivitet. Det er vanskeligt at skelne skarpt mellem RRMS sent i forløbet og aktiv SPMS. Fagudvalget bemærker, at forståelsen af sygdomsmekanismen er mangelfuld, hvilket præger diagnosticeringen. Nogle, men ikke alle SPMS-patienter, går til årlige kontroller. Det er muligt, at nogle af de patienter, der ikke går til kontroller, kan have aktiv SPMS, som vil kunne identificeres på scanninger.

3.2 Siponimod

Siponimod har følgende EMA-indikation: *Mayzent er indiceret til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom defineret ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.*

Siponimod virker ved at forhindre T- og B-celler i at forlade lymfeknuderne, hvilket reducerer recirkulationen af T-celler ind i centralnervesystemet (CNS). Herved begrænser siponimod inflammation og ledsagende vævsskade. Behandlingen har til formål at forhindre angreb og forebygge sygdomsudviklingen.

Siponimod administreres oralt, og anbefalet dosis er en tablet på 0,25 mg én gang dagligt på dag 1 og 2 efterfulgt af 0,5 mg på dag 3, 0,75 mg på dag 4 og 1,25 mg på dag 5. På dag 6 startes behandling med vedligeholdelsesdosis: 1 mg én gang dagligt hos patienter med en CYP2C9*2*3- eller *1*3-genotype og 2 mg én gang dagligt hos patienter med alle andre CYP2C9-genotyper.

Da siponimod metaboliseres via leverenzymet CYP2C9, skal patienterne genotypebestemmes for at fastlægge CYP2C9-status inden behandlingsstart. Siponimod må ikke anvendes hos patienter med en CYP2C9*3*3-genotype.

For at minimere risikoen for kardiologiske bivirkninger, startes behandlingen med en lav dosis, som langsomt øges. Hvis der har været 4 eller flere dages behandlingspause i træk, skal patienten igen trække dosis op som anført ovenfor.

Behandlingen er kontinuerlig, og der er ikke fastlagt sygdomsrelaterede kriterier for, hvornår patienterne bør stoppe med behandlingen.

3.3 Nuværende behandling

Målet med behandlingen er at forsinke/hindre udvikling af blivende funktionsnedsættelse, reducere varighed og hyppighed af sygdomsangreb samt at bedre livskvaliteten.

Behandlingsmulighederne for patienter med aktiv SPMS er relativt begrænsede, og i overgangen mellem RRMS og SPMS fortsætter mange patienter i den behandling, de fik



for deres RRMS. Patienten tages ikke ud af en pågående og veltolereret behandling. *Rebound*-aktivitet er velkendt ved behandling med fingolimod og natalizumab [7, 10] og opstår, når patienten ophører denne behandling. Efter ophør med behandlingen kan der opstå ny sygdomsaktivitet, der er kraftigere end den sygdomsaktivitet, man havde før opstart af behandlingen [2].

En del af de danske patienter med SPMS får ikke sygdomsmodificerende behandling.

Valg af komparator

I protokollen beskrev vi, at valget af komparator er vanskeligt, da der ikke er en entydig 'nuværende standardbehandling'. Fagudvalget valgte at sammenligne siponimod med placebo og skrev, at "der vil i konklusionen blive taget højde for, at denne sammenligning kun er gældende for en vis del af de danske SPMS-patienter, og fagudvalget vil perspektivere konklusionen i forhold til de RRMS-lægemidler, som i klinisk praksis af og til anvendes." Under vurderingen af siponimod er fagudvalget kommet frem til, at placebo er den retvisende komparator, da den relevante patientpopulation i dansk klinisk praksis er patienter, der ikke modtager behandling.

I vurderingen tager fagudvalget kun stilling til patienter, der ikke er i sygdomsmodificerende behandling eller i behandling med interferon beta-1a, interferon beta-1b eller glatirameracetat, hvor der ses sygdomsaktivitet trods behandlingen. Der er ikke datagrundlag til at vurdere effekten hos patienter, som er i behandling med andre lægemidler (se afsnit om studiekarakteristika). Fagudvalget understreger, at siponimod kun har indikation til patienter, hvor der kan dokumenteres aktiv SPMS.

Fagudvalget estimerer, at antallet af patienter, som aktuelt er kandidater til behandling med siponimod i dansk klinisk praksis, er ca. 100, og at der vil tilkomme ca. 25 nye patienter. Estimatet er behæftet med stor usikkerhed.

4. Metode

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



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen, men har ikke fundet fuldtekstartikler til at beskrive effektmålet "9 Hole Peg Test". Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen. Artiklen af Kappos L et al. "Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study" beskriver EXPAND-studiet.

Kappos L et al.: EXPAND-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, hvor effekten af siponimod sammenlignes med effekten af placebo hos patienter med sekundær progressiv multipel sklerose.

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i EXPAND-studiet var randomiseret 2:1 til siponimod 2 mg tablet en gang dagligt (N=1105) eller placebo (N=546). Patienter blev stratificeret efter land. Den mediane behandlingstid var 18 måneder (range: 0-37). Et inklusionskriterie var, at patienterne havde haft en dokumenteret sygdomsforværring i løbet af de seneste to år op til studiestart. Mediantid siden diagnose med SPMS var 2,6 år, og patienterne havde i gennemsnit haft 0,7 attacker i de to år op til studiestart. Patienterne i studiet havde både aktiv og ikke-aktiv sygdom. Som beskrevet i afsnit 3.1 er aktiv SPMS kendetegnet ved attacker og/eller inflammatorisk aktivitet ved MR-scanning.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme i ITT-populationen. Da subgruppen af patienter med aktiv SPMS ikke var stratificeret, er randomiseringen ikke bevaret for denne. Det giver anledning til, at risikoen for bias i randomiseringsprocessen vurderes at være høj.

Patientpopulationen i det kliniske studie svarer til en andel af danske patienter med SPMS, men der vil være mange patienter, som ikke opfylder kriterierne for aktiv SPMS.

I EMAs EPAR står der, at 77,8 % af patienterne i siponimod-armen og 79,1 % af patienterne i placebo-armen tidligere var behandlet med sygdomsmodificerende behandling. De fleste patienter var tidligere behandlet med interferon beta-1a (41,7 %), interferon beta-1b (24,7 %) eller glatirameracetat (26,8 %). Et fåtal af patienterne var tidligere behandlet med fingolimod (0,5 %), natalizumab (6,7 %), rituximab (0,2 %), dimethyl fumarate (1,9 %) eller teriflunomid (1,3 %).



Gennemførelsen af studiet

I EMAs EPAR er der beskrevet en række protokoldeviationer (hos 62 % af patienterne i studiet). En del af disse involverer afblænding af EDSS-score. Effekten af protokolbruddene er diskuteret i EMAs EPAR, hvor der også er beskrevet analyser, hvor patienter med protokolbrud er udelukket [4]. Analyserne viste, at protokolbruddene ikke betød noget afgørende for effektestimaterne. Fagudvalget vurderer, at det er bekymrende med så mange protokoldeviationer, men at der i EPAR'en er redegjort for, at de ikke får betydning for tolkning af studiets resultater.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse.

Om datagrundlaget og EMA-indikationen

Selvom det primære studie blev udført på en større population af patienter med SPMS, blev indikationen indskrænket til patienter med aktiv SPMS af EMA. Årsagen var, at EMA fandt, at der var effekt af siponimod på effektmålet vedvarende sygdomsprogression i gruppen af patienter med aktiv SPMS, og at effekten hos patienter, som ikke havde aktiv sygdom, var meget lille [4]. Der er tale om analyser på ikke-præsificerede subgrupper, og studiet var derfor ikke styrkeberegnet til at vise effekten hos patienter med aktiv SPMS.

Datagrundlag i den endelige ansøgning

Ansøger har indsendt en endelig ansøgning, der baserer sig på et enkelt studie, hvor patienter med SPMS modtager 2 mg siponimod eller placebo. Studiet indeholder både patienter med aktiv og ikke-aktiv SPMS. Omkring halvdelen af patienterne har aktiv SPMS. EMA-indikationen for siponimod er imidlertid kun patienter med aktiv SPMS. Ansøger har derfor udarbejdet en subgruppeanalyse for effektmålet vedvarende sygdomsforværring, der alene inkluderer gruppen af patienter med aktiv SPMS i studiet. Ansøger har dog ikke leveret data på andre effektmål for populationen med aktiv SPMS. Dermed er størsteparten af data på andre effektmål angivet for en anden population end den, der indgår i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol. Fagudvalget vurderer, at data for den samlede population af patienter med SPMS afspejler et konservativt estimat af effekten hos patienter med aktiv SPMS. Derfor kan disse data indikere retningen på en eventuel effektforskel mellem de to arme i studiet, men ikke størrelsen på forskellen for patienter med aktiv SPMS. På effektmålet "alvorlige uønskede hændelser" finder fagudvalget ikke, at det har væsentlig betydning, da fagudvalget ikke forventer, at patienter med aktiv SPMS får flere eller færre uønskede hændelser end patienter med ikke-aktiv SPMS. Data i vurderingsrapporten stammer fra EMAs EPAR [4] og ikke fra den publicerede artikel.



5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2). Der er nedgraderet for inkonsistens, da der kun er et studie, og nedgraderet for indirekthed (på andre effektmål end sygdomsprogression), da data er for en anden population end den, som blev defineret i protokollen. Der er også nedgraderet for risiko for bias, bl.a. fordi data for den ønskede population er fra en ikke-prædefineret subgruppe.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias for det inkluderede studie fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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



Tabel 1. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Vedvarende sygdomsforværring (EDSS)	Andel patienter, som oplever en vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder) (en forskel på 10 %-point)	Kritisk	-11,0 %-point (-17,5; -3)	Ingen dokumenteret merværdi	HR: 0,69 (0,53; 0,91)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
For populationen af patienter med aktiv SPMS							
Vedvarende sygdomsforværring (EDSS)	Andel patienter, som oplever en vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder) (en forskel på 10 %-point)	Kritisk	-5,5 %-point (-10,2; -0,1)	Ingen dokumenteret merværdi	HR: 0,79 (0,65; 0,95)	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen dokumenteret merværdi
For ITT-populationen i det kliniske studie							
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Andel patienter, som oplever en SAE (en forskel på 3 %-point)	Kritisk	2,72 %-point (-1,05; 6,49)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,18 (0,93; 1,49)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
For ITT-populationen i det kliniske studie							



9 hole peg test For ITT-populationen i det kliniske studie	Andel patienter, som undgår 20 % forværring fra baseline (en forskel på 5 %-point)	Kritisk	Ikke opgjort				
25 fods gangtest For ITT-populationen i det kliniske studie	Andel patienter, som undgår 20 % forværring fra baseline (en forskel på 10 %-point)	Vigtig	1,69 %-point (-3,37; 6,67)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,03 (0,94; 1,12)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Kognitiv funktion (SDMT) For ITT-populationen i det kliniske studie	Andel patienter, som undgår en 10 % forværring (en forskel på 10 %-point)	Vigtig	4,86 (0,82; 8,90) OBS: Effektmålet er opgjort anderledes end ønsket i protokollen	"Ingen dokumenteret merværdi"	RR: 1,06 (1,01; 1,12) OBS: Effektmålet er opgjort anderledes end ønsket i protokollen	"Lille merværdi"	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet For ITT-populationen i det kliniske studie	Gennemsnitlig ændring på MSIS-29 (en forskel på 0,2 SMD)	Vigtig	Psykisk: Ingen forskel fysisk (LS Mean): -1,36 (-3,93; 1,21)	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at siponimod samlet set ikke har dårligere effekt end placebo, og forventer, at effekten er lidt bedre end effekten af placebo. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen ligner den for fingolimod. Fagudvalget gør opmærksom på potentielle langsigtede og alvorlige bivirkninger.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

De grå felter angiver data for den samlede (ITT) population, dvs. både patienter med aktiv og ikke-aktiv SPMS.



Vedvarende sygdomsforværring (kritisk)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *vedvarende sygdomsforværring* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen.

Ansøger har fremsendt data, der beskriver den absolutte forskel i andelen af patienter, der har oplevet en vedvarende sygdomsforværring ved 36 måneder. Den relative effekt er opgjort som en hazard ratio (HR) ved en behandlingstid på 18 måneder.

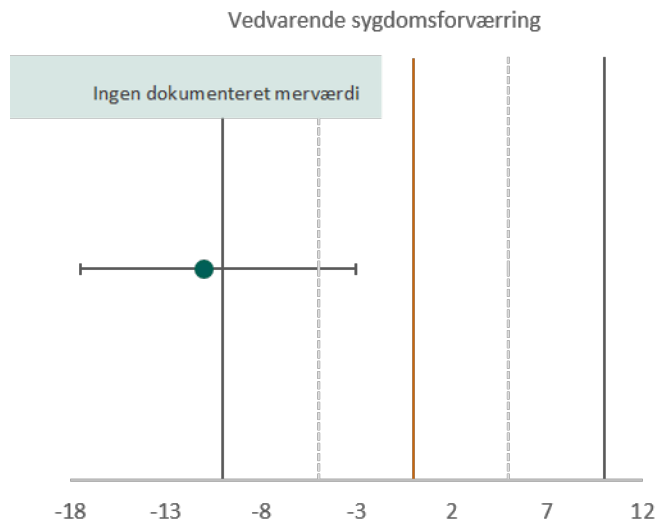
På dette effektmål har ansøger indleveret tal for patienter med aktiv sygdom, dvs. den population, der er angivet i Medicinrådets protokol.

Data for den absolutte effekt er estimeret ud fra aflæsning af en Kaplan-Meier-kurve fra EPAR, hvor ansøger også har estimeret konfidensintervaller. Metoden er i overensstemmelse med Medicinrådets metodehåndbog (appendix 5).

For patienter med aktiv SPMS var andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder) i siponimod-armen 32,3 % vs. 43,7 % i placebo-armen ved 36 måneder. Således var der en absolut forskel mellem behandlingsarmene på 11,4 %-point og en estimeret absolut forskel på 11,0 (95 % CI 3; 17,5). Hvis effektmålet angives som vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 6 måneder, var andelen 24,3 % i siponimod-armen vs. 32,5 % i placebo-armen ved 36 måneder, resulterende i en absolut forskel mellem behandlingsarmene på 10,6 %-point (95% CI 3,8; 15,6). Fagudvalget vurderer, at disse data bekræfter effekten på sygdomsprogression bekræftet efter 3 måneder.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel er større end den mindste klinisk relevante forskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Omvendt inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er værdien af siponimod **ingen dokumenteret merværdi** vedr. vedvarende sygdomsforværring vurderet ud fra den absolutte forskel.

Den absolutte forskel er vist i figur 1 nedenfor.



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for vedvarende sygdomsforværring for patienter med aktiv SPMS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative forskel, opgivet som en HR efter 18 måneder, var 0,69 (95 % CI 0,53 -0,91). Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har siponimod foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. vedvarende sygdomsforværring.

Fagudvalget vurderer, at siponimod på aggregeret niveau har en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. vedvarende sygdomsforværring. Det skyldes, at punktestimatet for den absolutte forskel er større end den mindste klinisk relevante forskel, og den relative forskel svarer til en merværdi af ukendt størrelse.

Ansøger har også indsendt data for ITT-populationen, som inkluderer patienter med både aktiv SPMS og ikke-aktiv SPMS. For denne population var andelen, der oplevede en vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder, 26,3 % hos patienter, der fik siponimod, og 31,7 % hos patienter, der fik placebo. Således var der en absolut forskel mellem studiearmene på 5,5 %-point (95 % CI 0,1; 10,2). Den relative forskel, opgivet som en HR efter 18 måneder, var 0,79 (95 % CI 0,65 - 0,95). Fagudvalget noterer, at både den absolutte og relative effekt er mindre hos ITT-populationen end hos populationen af patienter med aktiv SPMS. Da der på de øvrige effektmål kun er opgivet data for ITT-populationen, finder fagudvalget det rimeligt at antage, at effekterne opgjort på ITT-populationen på de øvrige effektmål giver et konservativt estimat for effekterne hos populationen af patienter med aktiv SPMS.



Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

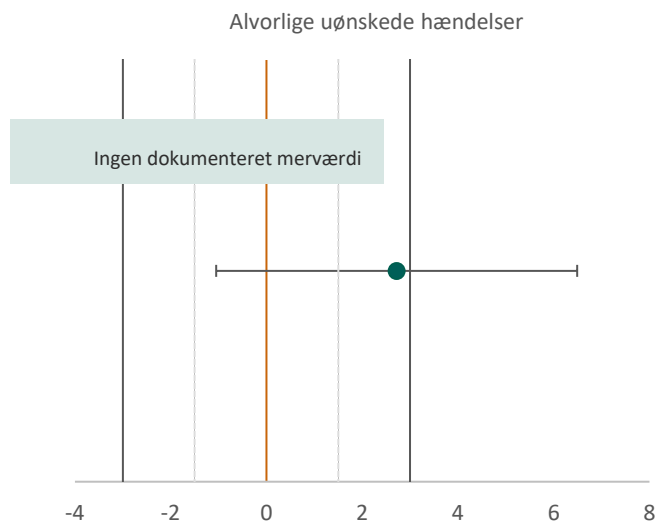
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienterne allerede er præget af mange alvorlige symptomer.

På dette effektmål har ansøger indleveret data for ITT-populationen. Fagudvalget finder ikke, at det har væsentlig betydning på dette effektmål, da fagudvalget ikke forventer, at patienter med aktiv SPMS får flere eller færre uønskede hændelser end patienter med ikke-aktiv SPMS.

For ITT-populationen var andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser i siponimod-armen 17,9 % og 15,2 % for placebo-armen. Således var der en absolut forskel mellem studiearmene på 2,7 %-point (95 % CI -1,1; 6,49). Den relative forskel, opgivet som en RR, var 1,18 (95 % CI 0,93 - 1,49).

For ITT-populationen afspejler punktestimatet for den absolutte effektforskel ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har siponimod foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. alvorlige uønskede hændelser.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har siponimod foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. alvorlige uønskede hændelser.



Ansøger har også indsendt hændelsesraterne for siponimod og placebo for aktiv SPMS. Her oplever 15,9 % og 17,9 % alvorlige uønskede hændelser i hhv. siponimod- og placebogruppen.

Fagudvalget har vurderet de hyppigste uønskede hændelser for siponimod og placebo. Der ses ikke væsentlige forskelle i studiets opfølgningstid.

På baggrund af det indsendte data kan værdien af siponimod ikke kategoriseres for effektmålet bivirkninger. Fagudvalget har dog valgt at perspektivere sin konklusion på baggrund af kendskab til lægemidler med lignende virkningsmekanisme.

Fagudvalget har stor klinisk erfaring med fingolimod, der har en tilsvarende virkningsmekanisme, og forventeligt har siponimod samme bivirkningsprofil. Fagudvalget er især bekymret for infektioner, vorter og andre HPV-relaterede manifestationer, kræft (basalcellekarcinom), *rebound* i forbindelse med ophør med behandlingen samt progressiv multifokal leukoencefalopati, der typisk optræder efter flere års behandling. Fagudvalget vurderer i lighed med EMAs EPAR, at bivirkningsprofilen for siponimod er tilsvarende fingolimods. Bivirkningerne er velkendte, og klinikerne har erfaring med at håndtere dem, men de kan være yderst generende for patienterne.

I den samlede konklusion indgår perspektiveringen, da fagudvalget forventer, at behandling med siponimod på længere sigt vil give flere alvorlige uønskede hændelser end ingen behandling.

9 hole peg test (kritisk)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *9 hole peg test* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er kritisk for patienterne at beholde funktionen i armene, da mange på dette tidspunkt i sygdomsforløbet har mistet meget funktion i benene. Dermed kan det være afgørende for patienternes mulighed for delvist at klare sig selv, da en del hjælpemidler kan styres med hænderne.

Ansøger har ikke indsendt data for dette effektmål, men anfører, der i EPAR står, at der ikke var signifikant forskel mellem siponimod og placebo på dette effektmål. Ansøger bemærker, at *9 hole peg test* ikke er valideret til patienter med SPMS. Det er ikke muligt for fagudvalget at kategorisere den kliniske værdi af siponimod vedr. *9 hole peg test*. Fagudvalget gør opmærksom på, at man kan overse en eventuel positiv effekt hos patienter med aktiv SPMS.

25 fods gangtest (vigtigt)

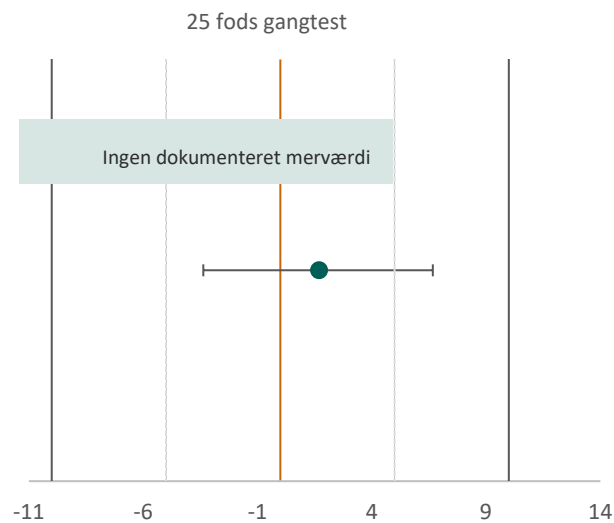
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *25 fods gangtest* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det afspejler patienternes gangfunktion. For patienter med tidlig SPMS og bevaret gangfunktion er det vigtigt, at den ikke bliver dårligere.

Ansøger har ikke indsendt data for populationen af patienter med aktiv SPMS, men kun for ITT-populationen. I EXPAND-studiet fandt man, at 39,7 % i siponimod-armen vs.



41,4 % i placebo-armen havde progression målt ved T25FW. Det svarer til en absolut forskel på 1,7 %-point (95 % CI: -3,4; 6,7). For ITT-populationen afspejler punktestimatet for den absolutte effektforskel ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel, og konfidensintervallet rummer både en positiv og en negativ værdi. Derfor har siponimod foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. 25 fods gangtest.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for 25 fods gangtest. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative forskel er opgivet som en RR på 1,03 (95 % CI: 0,94; 1,12). Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har siponimod foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. 25 fods gangtest.

Fagudvalget vurderer, at siponimod på aggregeret niveau har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. 25 fods gangtest. Dette er for den samlede population af patienter med aktiv og ikke-aktiv SPMS, og kategoriseringen kunne være anderledes for populationen af patienter med aktiv SPMS, hvor effekten af siponimod kan være bedre.

Ansøger bemærker, at 25 fods gangtest er et dårligt effektmål for patienter i EXPAND-studiet, hvor 56 % var afhængige af hjælpemidler til gangfunktion. Der er udført posthoc-analyser på patienter med EDSS < 5,5, dvs. patienter med bedre gangfunktion, hvor forskellen mellem siponimod og placebo var større. Fagudvalget lader ikke ansøgers bemærkning få indflydelse på kategoriseringen.

Kognitiv funktion (vigtigt)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *kognitiv funktion* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi den kognitive funktion kan forværres i takt med

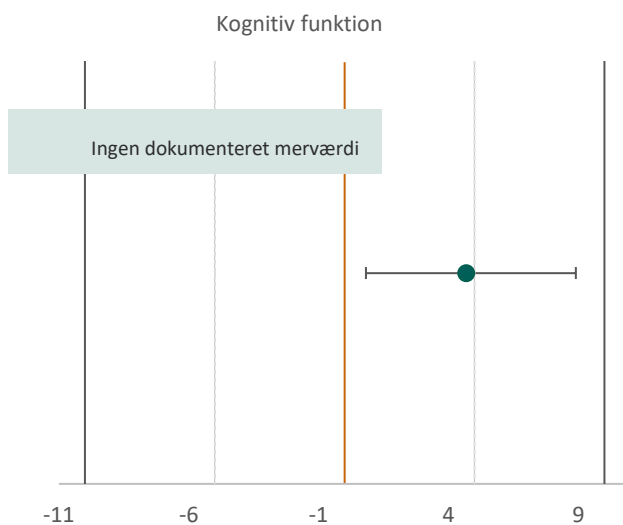


sygdommens progression. Nedsat kognitiv funktion er et alvorligt symptom, som kan reducere patienternes livskvalitet.

Ansøger har ikke indsendt data for populationen af patienter med aktiv SPMS, men kun for ITT-populationen. Desuden er data angivet som patienter med en 4-points forværring og ikke 10 %, som fagudvalget ønskede i Medicinrådets protokol.

I ITT-populationen var andelen af patienter med 4-points forværring i SDMT 16,0 % i siponimod-armen vs. 20,9 % i placebo-armen. Det giver en absolut forskel på 4,9 (95 % CI: 0,8; 8,9).

Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenfor.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for kognitiv funktion. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative forskel er angivet som en RR på 1,06 (95 % CI 1,01; 1,12)

På aggregeret niveau har siponimod en **værdi, som ikke kan kategoriseres** vedr. kognitiv funktion. Fagudvalget har gennemgået data, men da de er for en anden population end den ønskede, og effektmålet er opgjort anderledes end ønsket, er kategorisering ikke mulig.

Livskvalitet (vigtigt)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommen i høj grad påvirker patienternes livskvalitet.

Ansøger har i sin ansøgning præsenteret data for livskvalitetsmålet MSIS-29. Det er opdelt i en fysisk og en psykisk score for ITT-populationen. For den fysiske score er effektmålet opgjort som *LS mean* og ikke som *standardized mean difference (SMD)*, som fagudvalget ønskede. Det er derfor ikke muligt at kategorisere siponimods værdi ud fra den absolutte effektforskel for effektmålet.



For den psykiske del af effektmålet har ansøger ikke indsendt data, men angiver, at der ikke var en signifikant forskel mellem placebo-armen og siponimod-armen. Værdien af siponimod vedr. livskvalitet **kan ikke kategoriseres**. Data indikerer ikke, at der er en forskel på siponimod-armen og placeboarmen.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af siponimod sammenlignet med placebo til patienter med aktiv sekundær progressiv multipel sklerose **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at siponimod samlet set ikke har dårligere effekt end placebo, og forventer, at effekten er lidt bedre end effekten af placebo. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen ligner den for fingolimod. Fagudvalget gør opmærksom på potentielle langsigtede og alvorlige bivirkninger.

Fagudvalget bemærker først og fremmest, at vurderingen er behæftet med stor usikkerhed, da der kun er indleveret data for patienter med aktiv SPMS på et enkelt kritisk effektmål, nemlig *vedvarende sygdomsforværring*. På dette effektmål var der en merværdi af ukendt størrelse af siponimod.

På de øvrige effektmål er der indleveret data for både patienter med aktiv og ikke-aktiv SPMS. Fagudvalget forventer, at effektestimaterne for den samlede population giver et konservativt estimat af effekten hos patienter med aktiv SPMS. For effektmålet *25 fods gangtest* havde siponimod ingen dokumenteret merværdi. For effektmålet *kognitiv funktion* kunne værdien ikke kategoriseres grundet datagrundlaget, men der var en tendens til en bedre effekt af siponimod end placebo. Samlet set tyder data på, at siponimod har en lidt bedre effekt end placebo, men størrelsen af effekten, og hvorvidt den er klinisk relevant i forhold til de definerede mindste klinisk relevante forskelle, kan ikke vurderes. For to effektmål – det kritiske *9 hole peg test* og det vigtige *livskvalitet* – var der ikke datagrundlag for at kategorisere effekten.

Bivirkningsprofilen er som forventet ud fra virkningsmekanismen, og fagudvalget er bekymret over risikoen for alvorlige eller langsigtede bivirkninger som basalcellekarcinom og PML.

Fagudvalgets konklusion understøttes af, at data fra MR-scanninger (beskrevet i andre overvejelser) indikerer, at der er en effekt af siponimod sammenlignet med placebo, men at disse data ikke kan sige noget om størrelsen på en klinisk effekt.

Ovenstående konklusion gælder som nævnt i forhold til placebo og er således relevant for de SPMS-patienter, der i dag ikke modtager sygdomsmodificerende behandling eller er i behandling med interferon beta-1a, interferon beta-1b eller glatirameracetat og har sygdomsaktivitet trods behandling. Denne vurdering er baseret på datagrundlaget i det kliniske studie.

Som tidligere nævnt vil patienter med aktiv SPMS i dansk klinisk praksis ofte fortsætte på den behandling, de har fået for atakvis MS. Fagudvalget har ikke kendskab til studier, der undersøger andre lægemidler til populationen af patienter med aktiv SPMS. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere, om siponimod er et dårligere, bedre eller ligeværdigt



behandlingsalternativ til fortsat RRMS-behandling. Fagudvalget finder det dog ikke hensigtsmæssigt at skifte behandling hos patienter, som er i en veltolereret behandling uden sygdomsaktivitet.

6. Andre overvejelser

Genotyper

Fagudvalget ønskede at vide, hvor hyppige de forskellige CYP-genotyper er, og se en subgruppeanalyse på de patienter, der behandles på reduceret dosis.

Ansøger har ikke leveret data på subgruppen af patienter, der modtog en reduceret dosis på 1 mg grundet CYP-genotype, eftersom alle patienter i det kliniske studie modtog den fulde dosis. I det kliniske studie blev patienter med CYP2C9*3*3 udelukket, men der indgik ca. 14,8 % af patienterne, som havde en *1*3 eller *2*2 genotype. Forekomsten af patienter med CYP-genotyperne CYP2C9*2*3- eller *1*3 er ifølge ansøgers endelige ansøgning hhv. 1,4-1,7 % og 9-12 % for kaukasere. Disse tal svarer til, hvad man kan forvente i dansk klinisk praksis [11].

MR-scanninger

Fagudvalget ønskede at se data på opfølgende MR-scanninger i hele studieperioden.

Ansøger har indleveret data for gennemsnitlig ændring i T2-læsion volumen. Dette mål siger noget om fokal inflammatorisk sygdomsaktivitet siden sidste MR-scanning.

I EXPAND-studiet var den gennemsnitlige ændring i T2-læsion volumen 183,9 mm³ for siponimod-armen og 879,2 mm³ for placebo-armen. Antallet af nye eller voksende T2-læsioner var 0,7 for siponimod-armen og 3,6 for placebo-armen. Andelen af patienter uden nye eller voksende T2-læsioner var 56,9 % i siponimod-armen og 37,3 % i placebo-armen.

Fagudvalget ønskede også at se data for andelen af patienter uden gadoliniumopladning under behandling. Hvis en patient får gadoliniumopladende læsioner under behandling, er det et tegn på, der er pågående fokal inflammatorisk aktivitet, og at behandlingen ikke forhindrer dette.

Andelen af patienter uden gadoliniumopladning under behandling i den fulde ITT-populationen var 89,4 % (87,5; 91,3) i siponimod-gruppen og 66,9 % (62,8; 70,9) i placebo-gruppen. Fagudvalget vurderer, at der er en væsentlig forskel på de to grupper, og at siponimod har en bedre effekt end placebo på gadoliniumopladninger.

Data for MR-scanninger tyder samlet på en bedre effekt af siponimod end placebo på effektmål vedrørende MR. Der var ikke defineret mindste kliniske relevante forskelle for MR-effektmål i protokollen.

Aktiv vs. ikke-aktiv SPMS

Fagudvalget ønskede desuden at se data på kritiske og vigtige effektmål for subpopulationerne "aktiv" og "ikke-aktiv" SPMS. Desværre har disse data ikke været tilgængelige for mere end ét effektmål (vedvarende sygdomsforværring), hvilket



medfører stor usikkerhed på vurderingen som beskrevet på de enkelte effektmål og under fagudvalgets konklusion.

Rebound-effekt

Fagudvalget er bekymret for en eventuel *rebound*-effekt, altså en alvorlig sygdomsforværring ved seponering af behandling med siponimod. Ved behandling med fingolimod oplever 10 % *rebound* [2]. Siponimod ligner fingolimod, men har en kortere halveringstid, og der kan derfor være endnu kortere tid til at modvirke et eventuelt *rebound*. Fagudvalget vurderer derfor, at det er vigtigt at se opfølgning på de patienter, der stoppede behandlingen med siponimod.

Ifølge ansøger var der ved opfølgning efter ophør af behandling med siponimod ikke tegn på *rebound*-effekt. Fagudvalget er stadig meget bekymret for *rebound*-effekt, hvilket medfører, at det vil være vanskeligt at seponere siponimod, da der ikke er andre godkendte behandlinger til SPMS.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. Scleroseforeningen. Viden Om [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.scleroseforeningen.dk/>
2. Jacques FH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2015;84(9):963.
3. Sundhed.dk. Multipel sklerose [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
4. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler*. 2017;23(11):1488–95.
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol*. 2019;(0123456789).
6. Giovannoni G, Cutter G, Pia-Sormani M, Belachew S, Hyde R, Koendgen H, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12(January 2017):70–8.
7. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):790–4.
8. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1263–73.
9. EMEA. Mayzent : EPAR - Public assessment report. 2020.
10. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, Oturai A, Sellebjerg F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol*. 2014;261(6):1170–7.
11. Skov et. al. The influence of VKORC1 and CYP2C9 gene sequence variants on the stability of maintenance phase warfarin therapy. *Thromb res* 2013; 131 (2);125-9



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, speciallæge i neurologi	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Regionen ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere et medlem</i>	Region Midtjylland
Thor Petersen Overlæge	Region Syddanmark
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Jeppe Romme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Elisabeth Penninga Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav	Sclerosebehandlingsregistret
Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav	Dansk Neurologisk Selskab
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets sekretariat

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



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

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

Tabel 1. Vurdering af risiko for bias for populationen af patienter med aktiv SPMS i EXPAND-studiet

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Høj	Analysen er baseret på en ikke-prædefineret subgruppe
Effekt af tildeling til intervention	Lav	
Manglende data for effektmål	Høj	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Høj	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	
Overordnet risiko for bias	Forbehold	



11.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – siponimod sammenlignet med placebo til behandling af SPMS

Tabel 2. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	siponimod	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Vedvarende sygdomsforværring												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	516	263	HR 0.63 (0.47 to 0.86)	-11 % (-17,5; -3)	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Alvorlige uønskede hændelser												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig	Alvorlig	Alvorlig	Ingen	1.099	546	RR 1,18 (0,93; 1,49)	2,7 % (-1,1; 6,5)	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
9 hole peg test												
Ingen data												Kritisk
25 fods gangtest												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1.087	543	RR 1,03 (0,94; 1,12)	1,7 % (-3,4; 6,8)	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtig



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	siponimod	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Kognitiv funktion												
1 RCT		Alvorlig	Alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1.099	546	RR 1,06 (1,01; 1,12)	4,9% (0,8; 8,9)	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtig
Livskvalitet												
Ingen data												Vigtig

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

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

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