

Medicinrådets protokol for vurdering af siponimod til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS)

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 protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinrådet 15. maj 2020

Dokumentnummer 75803

Versionsnummer 1.0

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

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Sekundær progressiv multipel sklerose	4
2.2	Siponimod.....	5
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling og -analyse.....	11
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser.....	12
8	Relation til behandlingsvejledning	13
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog	16

1 Begreber og forkortelser

CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>5-dimension EuroQol questionnaire</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
i.v.	Intravenøst
MR-scanning	Magnetisk resonans
MS	Multipel Sclerose
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
RR:	Relativ risiko
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinerådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Novartis, som ønsker, at Medicinerådet vurderer siponimod til sekundær progressiv multipel sklerose hos patienter med aktiv sygdom. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 28. november 2019.

2.1 Sekundær progressiv multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk sygdom, som hyppigst diagnosticeres i 25-45 årsalderen. I Danmark har ca. 16.000 mennesker MS og to ud af tre patienter er kvinder. Sygdommen er karakteriseret ved inflammation i det isolerende materiale (myelin) som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner), og med tiden bliver det umuligt for nervecellerne at signalere. Inflammationen kan opstå i forskellige dele af hjerne og rygmarg, og medfører demyelinisering og tab af aksoner i forskellige områder af centralnervesystemet [1]. MS-patienter vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer.

Der findes overordnet tre typer af 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 ikke blive diskuteret yderligere. Recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS), eller attackvis MS, som 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 attacker. SPMS er forbundet med hurtigere og mere udtalt udvikling af blivende neurologisk funktionsnedsettelse end RRMS. Patienten kan stadig opleve attacker 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 % efter 20 år fra diagnosen på attackvis 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 attack og registrering af funktionsniveau. Det er derfor også svært at vurdere hvor mange patienter der er kandidater til behandling med siponimod. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 – 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling samt at ca. 200 patienter på nuværende tidspunkt ikke får behandling og er kandidater til siponimod.

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-scannings metoder, og det er derfor sværere at måle effekten af behandling på kort tids opfølgning, og de behandlingseffekter der ses kan derfor forventes at blive større når patienterne følges i længere tid (se yderligere i afsnit 7 andre overvejelser) [6].

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

SPMS 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. For begge typer gælder det, at patienterne ikke nødvendigvis progredierer. Fagudvalget bemærker at forståelsen af sygdomsmekanismen er mangelfuld, hvilket præger diagnosticeringen.

2.2 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 som dermed forhindres i at infiltrere centralnervesystemet. Siponimod begrænser derved inflammation og ledsagende vævsskade.

Siponimod tages som tablet én gang dagligt. En tablet 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 enzymet CYP2C9, skal patienterne genotypebestemmes med henblik på at fastlægge CYP2C9-metaboliseringsstatus inden behandlingsstart. Siponimod må ikke anvendes hos patienter med en CYP2C9*3*3 genotype.

For at forhindre eventuelle hjerte-bivirkninger, startes behandlingen med en lav dosis, som langsomt forøges. Dette skal gentages, hvis der har været 4 eller flere dages behandlingspause i træk.

Behandlingen er kontinuerlig og der er ikke bestemte kriterier for, hvornår patienterne stopper. En EDSS score over 7,5 og høj alder kan være kriterier der gør, at fortsat behandling evalueres. Får patienten mange bivirkninger overvejes også et stop.

Siponimod forventes anvendt af patienter, som progredierer til SPMS eller som er progredieret inden for de sidste par år, og som har aktiv sygdom vist ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.

Behandlingen har til formål at forhindre angreb og forebygge sygdomsudviklingen.

2.3 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. Mange fortsætter også RRMS-behandlingen, selvom sygdommen udvikler sig til SPMS. Patienten tages ikke ud af en pågående behandling da der er risiko for rebound aktivitet. Rebound aktivitet er velkendt ved nogle typer forebyggende

behandling til MS og opstår for nogle patienter efter ophør med behandling og indebærer ny sygdomsaktivitet er kraftigere end den sygdomsaktivitet man havde før opstart af behandlingen [7].

En del af patienterne får ikke behandling, men går til kontrol hvert år.

Valg af komparator

Valget af komparator er vanskeligt, da det godkendte lægemiddel ikke benyttes i dansk klinisk praksis. Det ville derfor være mere retvisende at sammenligne med lægemidler der bruges til patienter med RRMS. Dette er dog besværliggjort af, at patienter med RRMS og patienter med SPMS er markant forskellige og har meget forskellige prognoser. Det ville derfor være problematisk at sammenligne studierne. Fagudvalget har derfor valgt at sammenligne med placebo. Der vil i vurderingen tages højde for, at denne sammenligning heller ikke er retvisende, da patienterne modtager behandling og fagudvalget tager denne overvejelse i betragtning så vurderingen giver et så retvisende indtryk af effekten af siponimod i forhold til klinisk praksis som muligt.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Patienter med SPMS, som har haft mindst ét attack indenfor de sidste 2 år eller har radiologiske tegn på inflammation

Intervention

Siponimod 2 mg tablet taget oralt én gang dagligt (se afsnit 2.2).

Komparator

Placebo

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring (EDSS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever en vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder)	En forskel på 10 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en SAE	Forskel på 3 %-point
9 hole peg test	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som undgår 20 % forværring fra baseline	En forskel på 5 %-point
25 fods gangtest	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som undgår 20 % forværring fra baseline	En forskel på 10 %-point
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som undgår en 10 % forværring	En forskel på 10 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på MSQOL54	Forskel på 0,2 SMD

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder)

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller på 0,5, hvis baseline EDSS var højere end 5,5.

EDSS er en metode til at kvantificere sygdomsforværring i multipel sklerose. Måleinstrumentet måler ændringer i niveau af sygdomsforværring over tid. EDSS er det instrument der oftest bruges, både i kliniske studier og i klinikken. EDSS-skalaen går fra 0 (fuld funktion) til 10 (død), og scorer mellem 1,0 – 4,5 defineres ved patienter der stadig er i stand til at gå uden nogen hjælp, hvorimod scorer mellem 5,0 – 9,5 er defineret ved at patienterne ikke kan gå. Det skal dog nævnes, at EDSS ved score ≥ 5 (som er det niveau den typiske SPMS patient vil være på) primært måler sygdomsforværring relateret til om patienterne kan gå, hvorimod funktionsniveauet i overkroppen, det kognitive funktionsniveau, energiniveau og livskvalitet ikke tages i betragtning [8].

Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som andelen af patienter, der oplever en sygdomsforværring som fastholdes over 3 måneder. 3 måneder er valgt som opfølgning, da patienterne progredierer hurtigt, og gevinsten ved behandlingen derfor også skal måles hurtigt. Den mindste klinisk relevante forskel mellem siponimod og placebo vurderes af fagudvalget at være på 10 %-point. Fagudvalget vurderer, at denne forskel er klinisk relevant da ca. 30 % af patienterne ville progrediere i denne periode, hvis de ikke behandles.

Samtidig bemærker fagudvalget, at EDSS-skalaen ikke er lineær i denne fase af sygdommen, og at der skal meget sygdomsaktivitet til, for at måle en forværring. En forværring af EDSS-scoren i denne fase af sygdommen (SPMS) betyder derfor et større funktionstab end i den tidlige fase af sygdommen (RRMS).

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)

SAE omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller kan føre til en medfødt anomali eller misdannelse (hos gravide). Fagudvalget vurderer derfor, at en mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter på 3 %-point, der oplever en SAE, er klinisk relevant. Derfor ønskes derudover en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgrupperne.

9 hole peg test

I "9 Hole Peg Test" (9HPT) måler man den tid, det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt med den dominerende og ikke-dominerende hånd. Testen måler funktionen i patientens arme og fingre og anvendes hyppigt i klinikken. Det er kritisk for patienterne at beholde funktionen i de øvre ekstremiteter, da mange på dette tidspunkt i deres sygdom har mistet meget funktion i benene. Det kan være afgørende for patienternes mulighed for delvist at klare sig selv, da en del hjælpemidler kan styres med hænderne.

Målet er mere sensitivt for funktionsniveau, da patienterne har mere funktion tilbage i armene. Målene for benfunktion er ikke så sensitive, da benfunktionen for disse patienter allerede er reduceret meget. Der skal derfor meget store effekter til for at se en forskel.

Fagudvalget vurderer ca. 20 % af patienterne ville opleve en forværring på 20 % uden behandling.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i patienter, der undgår en forværring på 20 % efter 2 år er klinisk relevant sammenlignet med placebo.

3.2.2 Vigtige effektmål

25 fods gangtest

Denne funktionelle test er ofte anvendt til patienter med MS og indgår bl.a. i det sammensatte mål Multiple Sclerosis Functional Composite [9]. Det sammensatte mål består af 25 fods gangtest, 9 hole peg test, samt en test for kognitiv funktion. Når scorerne lægges sammen, mister testen dog noget af sin specificitet og fagudvalget vælger derfor at se på de forskellige måleenheder separat. Fagudvalget finder det relevant både at benytte 25 fods gangtest, da denne test er mere sensitiv end EDSS og derfor kan bruges som supplement til dette mål. Det betragtes i litteraturen som en klinisk relevant forskel, hvis patienter med MS har en forbedring på 20 % i den tid det tager at gå 25 fod [9]. Uden behandling vurderer fagudvalget, at ca. 40 % af patienterne vil opleve en sådan forværring. Fagudvalget finder derfor, at en forskel på 10 %-point i andelen der undgår en 20 % reduktion i gangfunktion efter 2 år er klinisk relevant.

Kognitiv funktion "Symbol Digit Modality Test" (SDMT)

Fagudvalget finder, det er vigtigt at inkludere et mål for kognitiv funktion. Der findes flere forskellige instrumenter, hvoraf fagudvalget har valgt SDMT-testen. I denne test skal patienterne på tid matche symboler og tal ud fra en forudbestemt nøgle. Testen er enkel og hurtig, og kan med stor sensitivitet opdage kognitive skader, og ændringer i kognitiv funktion over tid. Scoren bestemmes ud fra hvor mange matchende kombinationer af symboler og tal patienterne har opnået på 90 sekunder, og kan maksimalt være 110 point

[10]. En ændring i test-score på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld, og fagudvalget vurderer at ca. 40 % af patienterne oplever en sådan ændring uden behandling [11]. Fagudvalget vurderer, at en mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, der undgår en 10 % reduktion i SDMT efter 2 år er klinisk relevant sammenlignet med placebo.

Livskvalitet

Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) er et valideret, sygdomsspecifikt spørgeskema til at måle livskvalitet hos patienter med sklerose. Spørgeskemaet består af 20 spørgsmål om patientens fysiske status og 9 spørgsmål om patientens psykiske status.

Fagudvalget har ikke kendskab til en valideret mindste klinisk relevant forskel ved brug af MSIS-29. Fagudvalget har derfor valgt at benytte standardized mean difference (SMD) som udgangspunkt for foreløbig kategori for lægemidlets værdi. En udbredt tommelfingerregel siger, at en SMD på 0,2 svarer til en lille forskel, 0,5 en moderat forskel, samt 0,8 en stor forskel. Fagudvalget vurderer her, at en forskel på 0,2 SMD vil være en klinisk relevant forskel sammenlignet med placebo.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor siponimod er sammenlignet direkte med placebo.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem siponimod og placebo.

- Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål, da der ikke er data for effektmålet ”9 hole peg test”.

Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre fuldtekstartikler, som indeholder de angivne mangler. Søgestrengen fremgår nedenfor.

Finder ansøger andre artikler med siponimod, som indeholder de angivne mangler, skal virkningen søge efter lignende artikler for placebo. Ansøger skal på baggrund af artiklerne lave en indirekte sammenligning til at besvare de(n) del(e) af det kliniske spørgsmål, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.

Finder ansøger ikke andre artikler med siponimod, som indeholder de angivne mangler, skal virkningen ikke søge efter tilsvarende artikler for komparator.

I begge tilfælde skal ansøger derudover konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til PubMed:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#	Søgetermer	Kommentar
1	siponimod[nm]	
2	siponimod[tiab] OR Mayzent*[tiab] OR baf312[tiab] OR baf-312[tiab]	
3	#1 OR #2	
4	nine hole peg test[tiab] OR 9-hole peg test[tiab] OR 9HPT[tiab] OR 9-HPT[tiab]	
5	#3 AND #4	Søgning siponimod og 9HPT
6	placebo*[tw] OR sham[tiab]	
7	(#4 AND #6) NOT #5	Søgning placebo og 9HPT

Søgestreng til CENTRAL:

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
1	(siponimod OR Mayzent* OR baf312 OR "baf 312"):ti,ab,kw	
2	("nine hole peg test" OR "9 hole peg test" OR 9HPT OR "9 HPT"):ti,ab,kw	
3	#1 AND #2	
4	("conference abstract" or review):pt	
5	(conference or meeting):so	
6	NCT*:au	
7	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	
8	#4 or #5 or #6 or #7	
9	#3 not #8	Søgning siponimod og 9HPT
10	(placebo* OR sham):ti,ab,kw	
11	#2 and #10	
12	#11 not (#8 or #9)	Søgning placebo og 9HPT

Virksomheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål, samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).

- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurdér, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

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

Fagudvalget ønsker også at se data for andelen af patienter uden gadolinium-opladning. Gadolinium er et kontraststof som måles på MR-scanninger og oplades, hvis patienten har brud på blod/hjernebarrieren. Disse målinger fortæller noget om, hvorvidt og i hvilken grad der er sygdomsaktivitet. Fagudvalget ønsker at se

data på opfølgende MR-scanninger i hele studieperioden. Fagudvalget ønsker desuden at se data på kritiske og vigtige effektmål for subpopulationerne ”aktiv” og ”ikke-aktiv” SPMS.

Fagudvalget er bekymret for en evt. rebound effekt. Ved behandling med fingolimod oplevede 10 % rebound. Siponimod ligner fingolimod, men har en kortere halveringstid, og der kan derfor være endnu kortere tid til at modvirke et evt. rebound. Fagudvalget vurderer derfor, at det er vigtigt at se opfølgning på de patienter der stoppede behandlingen med siponimod.

Punkterne under ”andre overvejelser” vil indgå som en del af fagudvalgets samlede vurdering af lægemidlet

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 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* [internet]. 2017;23(11):1488–95. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1177/1352458516681197>
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol* [internet]. 2019;(0123456789). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
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* [internet]. 2017;12(January 2017):70–8. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.007>
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. Kurtzke JF, Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [internet]. 1983 [citeret 2. januar 2020];33(11):1444–52. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685237>
9. Rudick RA. A clinically meaningful measure of disability. *Am Acad Neurol* [internet]. 2010;74(17):S8–15. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dbb571>
10. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
11. Ralph HB Benedict, John DeLuca, Glenn Phillips, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson RR and MSOAC. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis Ralph. *Mult Scler J*. 2017;23(2s):721–33.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, speciallæge i neurologi	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Thor Petersen Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Egon Stenager Professor, centerleder, klinikchef	Region Syddanmark
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Jeppe Rømme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Elisabeth Penninga Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Sclerosebehandlingsregistret
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Malene Krüger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Preben Borring Andersen Overlæge	Inviteret af formanden
Matthias Kant Overlæge	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.