

Medicinrådets vurdering vedrørende ozanimod til behandling af attackvis 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	27. januar 2021
Dokumentnummer	103542
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Attakvis multipel sklerose	6
3.2	Ozanimod	7
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode	9
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	15
5.1.3	Evidensens kvalitet	16
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.1	Fagudvalgets konklusion	25
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	26
5.2.1	Litteratur	26
5.2.2	Databehandling og analyse.....	26
5.2.3	Evidensens kvalitet	26
5.2.4	Effektestimater og kategorier	27
5.2.5	Fagudvalgets konklusion	33
6.	Andre overvejelser	34
7.	Relation til behandlingsvejledning	34
8.	Referencer	35
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	36
10.	Versionslog	38
11.	Bilag 1: Evidensens kvalitet	39
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	39
11.2	GRADE	40
12.	Bilag 2: Baselinekarakteristika	49



1. Medicinrådets konklusion

- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med dimethylfumarat til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. Vurderingen er baseret på en netværksmetaanalyse, hvor der er stor usikkerhed på estimerne. Medicinrådet er enig i fagudvalgets bekymringer for alvorlige og langsigtede bivirkninger og vurderer derfor, at sikkerhedsprofilen for ozanimod kan være dårligere end sikkerhedsprofilen for dimethylfumarat.
- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med fingolimod til patienter med høj sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. Vurderingen er baseret på en netværksmetaanalyse, hvor der er stor usikkerhed på estimerne. Da der ikke findes data med lang opfølgningstid for ozanimod kan Medicinrådet ikke vurdere, om der er forskel på de to lægemidlers effekt og bivirkninger på langt sigt.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



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

AR	<i>Adverse Reaction</i>
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CI:	Konfidensinterval
CrI	<i>Credible Interval</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
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>
JCV	John Cunningham virus
MR	Magnetisk Resonans
MS	Multipel sklerose
MSQOL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PML	Progressiv multifokal leukoencefalopati
PP:	<i>Per Protocol</i>
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RMS	Relapserende multipel sklerose
RR:	Relativ risiko
RRMS	Recidiverende relapserende multipel sklerose
SDMT	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af ozanimod til attackvis multipel sklerose er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Bristol Meyers Squib på vegne af Celgene. Medicinrådet modtog ansøgningen d. 20. november 2020.

De kliniske spørgsmål er:

- 1. Hvilken værdi har ozanimod sammenlignet med dimethylfumarat for patienter med attackvis multipel sklerose og gennemsnitlig sygdomsaktivitet (førstelinjebehandling)?*
- 2. Hvilken værdi har ozanimod sammenlignet med fingolimod for patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet (andenlinjebehandling)?*

3.1 Attackvis multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men der findes flere disponerende arvelige og miljømæssige faktorer. Disse kan medvirke til en autoimmun reaktion mod molekyler på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter), som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med myelinskeder. Sygdommen er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og tab af aksoner [1]. Patienter med MS vil i varierende grad være præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsættelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsforstyrrelser, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienternes livskvalitet kan være meget påvirket af både fysiske og kognitive symptomer samt træthed.

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS) eller attackvis MS, sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) og primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Den hyppigste type, som ses hos mere end 80 % af patienterne, er RRMS, som er defineret ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. Denne type kaldes også attackvis multipel sklerose. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS [2]. Endelig bruges betegnelsen recidiverende multipel sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker.

I Danmark har knap 16.500 personer MS, hvilket svarer til 250 pr. 100.000 danskere. Antallet af nye tilfælde har ligget nogenlunde konstant på ca. 600 personer om året siden år 2000 [3].



3.2 Ozanimod

Ozanimod er en sphingosine 1-phosphate receptor modulator, som binder med høj affinitet til sphingosine 1-phosphate receptor-subtyperne 1 og 5. Ozanimod virker ved at forhindre immunforsvarets T- og B-celler i at forlade lymfeknuderne, og de forhindres dermed i at infiltrere centralnervesystemet. Ozanimod begrænser derved inflammation og ledsagende vævsskade i centralnervesystemet.

Der findes to andre sphingosine 1-phosphate receptor modulatorer, som benyttes til behandling af MS. Fingolimod, som er anbefalet af Medicinrådet til andenlinjebehandling af attakvis MS (se afsnittet "2.3 Nuværende behandling"), og siponimod, som er under vurdering til SPMS.

Ozanimod har af EMA fået følgende indikation:

"Behandling af voksne patienter med RRMS"

Angående EMA-indikationen bemærker vi, at EMA-indikationen er bredere end for fingolimod, som har en tilsvarende virkningsmekanisme. Fingolimod er indiceret til patienter, som fortsat har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, eller patienter med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet. Den bredere indikation for ozanimod er diskuteret i EMAs EPAR, som lægger vægt på en tendens mod at sætte tidligere ind med højeffektiv behandling og flere klinikers ønske om et mere liberalt scenarie for valg af behandling, hvor højeffektiv behandling er en mulighed i første linje. EMAs formål med den bredere indikation er altså at give større valgfrihed i behandlingen af MS i forskellige lande. Forholdet mellem effekt og sikkerhed er diskuteret af en ekspertgruppe, der også kommer ind på muligheden for rebound-aktivitet som en mulig begrænsende faktor. Fagudvalget vedrørende multipel sklerose har læst ekspertgruppens diskussion og forholder sig til den i sin konklusion vedrørende ozanimod.

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af ozanimod er 0,92 mg oralt én gang dagligt. Behandlingen skal i den første uge indledes med et dosiseskaleringsprogram, som er vist i tabel 1.

Tabel 1. Dosis, eskalation

Dosis, eskalation	
Dag 1-4	0,23 mg én gang dagligt
Dag 5-7	0,46 mg én gang dagligt
Dag 8 og vedligehold	0,92 mg én gang dagligt



3.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan helbrede MS. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMT's)). De nuværende DMT's er overvejende virksomme ved attackvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab, undgå attacker og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet. Udover kliniske undersøgelser bliver patienter med MS fulgt ved radiologiske undersøgelser. Fagudvalget har i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis MS anbefalet magnetisk resonansscanning (MR) én gang om året [4]. På scanningen kan klinikerne se tegn på aktiv inflammatorisk aktivitet, nye og gamle læsioner og atrofi (tab af hjernevolumen).

Inddeling af patienter

Lægemedlerne til behandling af attackvis multipel sklerose er delt op i to grupper i Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation [4][5]. De kaldes første og anden linje, men det skal ikke opfattes således, at samtlige patienter nødvendigvis vil blive behandlet med et førstelinjelægemedel først og dernæst med et andenlinjelægemedel. Det skal derimod forstås således, at de mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler kaldes andenlinjelægemedler og forbeholdes patienter med størst sygdomsaktivitet eller patienter, hvor førstelinjebehandling viser sig ikke at være effektiv nok.

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af førstelinjepræparater, omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk). Skift mellem lægemidler inden for gruppen af førstelinjepræparater kan ske på grund af fx betydende bivirkninger eller ændringer i forbindelse med graviditetsønske.

Patienterne, som behandles med lægemidler fra gruppen af førstelinjepræparater, opdeles i den nuværende behandlingsvejledning efter graviditetsønske og anvendelse af antikonception. Baggrunden for dette er, at der anbefales forskellige udvaskningsperioder for lægemidlerne inden graviditet. I den nuværende rekommandation er dimethylfumarat førstevalg til mænd og til de kvinder, som benytter antikonception [5]. I rekommandationen er denne population delt i to, men dimethylfumarat er førstevalg for begge: "Mænd og kvinder, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske" og "kvinder, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år".

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjepræparater, er:

- patienter med fortsat sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk) på et førstelinjepræparat
- patienter med høj sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk), som ikke tidligere har været behandlet.

Patienter, som behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjepræparater, opdeles yderligere efter, om de har antistoffer for John Cunningham-virus (JCV) eller ej. Baggrunden for dette er, at behandling med nogle DMT's (hovedsageligt natalizumab) i observationelle studier har vist at kunne medføre risiko for den dødelige sygdom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som forårsages af JCV [1].



Det paradigme, som er beskrevet her, kaldes også "eskalationsbehandling". Tanken er, at flertallet af patienter først behandles med et førstelinjepræparat. For de patienter, hvor det ikke er tilstrækkeligt til at opnå sygdomskontrol, går man videre til en behandling med højere effektivitet, men måske også større risiko for alvorlige bivirkninger. Der har gennem de seneste år i klinisk praksis været et ønske om at behandle flere patienter efter et andet paradigme med "tidlig højeffektiv behandling". Ønsket om et skift i behandlingsparadigme er delvist begrundet i godkendelse af flere lægemidler med høj effektivitet og fordelagtig sikkerhedsprofil. Det er særdeles vanskeligt at finde evidens fra randomiserede studier for den langsigtede effekt på sygdomskontrol af de to paradigmer over for hinanden, men der fremkommer i disse år mange observationelle data, deriblandt fra Det Danske Skleroseregister [6][7].

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende ozanimod til attaktis multipel sklerose beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

Ansøger har udvalgt 8 fuldtekstartikler til at svare på de to kliniske spørgsmål. Data fra de 8 fuldtekstartikler ligger til grund for en netværksmetaanalyse, der beskriver den indbyrdes effekt af ozanimod vs. dimethylfumarat vs. fingolimod for effektmålene *vedvarende sygdomsforværring, alvorlige bivirkninger og årlig attackrate*. Der er altså samme datagrundlag for spørgsmål 1 og 2 for de tre effektmål. Syv af fuldtekstartiklerne er identificeret med udgangspunkt i søgestrengen fra protokollen. Derudover har ansøger inkluderet en artikel [8], som ikke blev identificeret ved den systematiske litteraturgennemgang. Denne artikel er fundet gennem Medicinerådets behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose, hvor den også indgik i en netværksmetaanalyse. Ansøger har inkluderet artiklen for at muliggøre en indirekte sammenligning mellem ozanimod og dimethylfumarat. Ansøger har ikke fundet artikler, der kunne ligge til grund for en indirekte sammenligning mellem ozanimod og dimethylfumarat for effektmålene *kognitiv funktion og livskvalitet*. En oversigt over baselinekarakteristika i de inkluderede studier kan findes i bilag 2.



Cohen JA et al.: RADIANCE, del B

RADIANCE-studiet var delt op i to dele: del A og del B. Ansøger har i sin ansøgning indsendt data for del B, da det er denne del af studiet, der kan bruges til at besvare de kliniske spørgsmål.

RADIANCE, del B, er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af ozanimod sammenlignes med effekten af interferon beta-1a hos patienter med recidiverende multipel sklerose.

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i RADIANCE-studiet var randomiseret 1:1:1 til ozanimod 0,5 mg (N=443), ozanimod 1 mg (N=434) eller interferon beta-1a 30 µg (N=443). Patienter blev stratificeret efter land og baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS)-score ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$). Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år og have en EDSS-score mellem 0 og 5 for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller ét attack inden for de seneste 24 måneder og mindst én gadoliniumopladende læsion på en MR-scanning inden for det seneste år (tegn på pågående fokal inflammatorisk aktivitet).

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 6,5 år og en MS-diagnose i 3,7 år op til studiestart. 98,2 % af patienterne havde diagnosen RRMS. Patienterne i studiet havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,5, og 98,1 % havde haft ét eller flere attack inden for det seneste år op til studiestart. 22,9 % blev defineret som havende høj sygdomsaktivitet, og 28,9 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling. Studiet havde en opfølgningstid på 24 måneder.

Comi G et al.: SUNBEAM

SUNBEAM er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af ozanimod sammenlignes med effekten af interferon beta-1a hos patienter med recidiverende multipel sklerose.

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i SUNBEAM-studiet var randomiseret 1:1:1 til ozanimod 0,5 mg (N=451), ozanimod 1 mg (N=447) eller interferon beta-1a 30 µg (N=448). Patienterne blev stratificeret efter land og baseline EDSS-score ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$). Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år og have en EDSS-score mellem 0 og 5 for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller ét attack inden for de seneste 24 måneder og mindst én gadoliniumopladende læsion inden for det seneste år.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 7,0 år og en MS-diagnose i 3,7 år op til studiestart. 98,2 % af patienterne havde diagnosen RRMS. Patienterne i studiet havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,6, og 98,2 % havde haft ét eller flere attack inden for det seneste år op til studiestart. 22,7 % havde høj sygdomsaktivitet, og 30,5 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling. Studiet havde en opfølgningstid på 24 måneder.

Fox RJ et al.: CONFIRM

CONFIRM er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af dimethylfumarat sammenlignes med effekten af placebo eller



glatirameracetat hos patienter med remitterende recidiverende multipel sklerose (RRMS).

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i CONFIRM-studiet var randomiseret 1:1:1:1 til dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt (N=359), dimethylfumarat 240 mg tre gange dagligt (N=345), glatirameracetat 20 mg (N=448) eller placebo (N=363). Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år, have en EDSS-score mellem 0 og 5 samt have diagnosen RRMS for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller mindst én gadoliniumopladende læsion på MR-scanning inden for de seneste 6 uger op til randomiseringen.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 7,1 år og en MS-diagnose i 4,7 år op til studiestart. Patienterne i studiet havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,6, og 1,4 attacker i året op til studiestart. Omkring 10 % havde høj sygdomsaktivitet, og 29 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling. Behandlingstiden i studiet var mellem 85,1 og 88,5 måneder.

Gold R et al.: DEFINE

DEFINE er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af dimethylfumarat sammenlignes med effekten af placebo hos patienter med remitterende recidiverende multipel sklerose (RRMS).

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i DEFINE-studiet var randomiseret 1:1:1 til dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt (N=410), dimethylfumarat 240 mg tre gange dagligt (N=416) eller placebo (N=408). Patienterne blev stratificeret efter studielokalitet. Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år, have en EDSS-score mellem 0 og 5 samt have diagnosen RRMS for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller mindst én gadoliniumopladende læsion inden for de seneste 6 uger op til randomiseringen.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 8,3 år og en MS-diagnose i 5,5 år op til studiestart. Patienterne i studiet havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,4 og 1,3 attacker i året op til studiestart. Omkring 14 % havde høj sygdomsaktivitet, og 41 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling. Studiet havde en opfølgningstid på to år.

Kappos L et al.: FREEDOMS

FREEDOMS er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af fingolimod sammenlignes med effekten af placebo hos patienter med remitterende recidiverende multipel sklerose (RRMS).

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i FREEDOMS-studiet var randomiseret 1:1:1 til fingolimod 0,5 mg (N=425), fingolimod 1,25 mg (N=429) eller placebo (N=418). Patienterne blev stratificeret efter studielokalitet. Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år, have en EDSS-score mellem 0 og 5,5 samt have diagnosen RRMS for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle



også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller to eller flere inden for de seneste to år op til studiestart.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 8,2 år og havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,4 og 1,5 attacker i året op til studiestart. 41 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling.

Studiet havde en opfølgningstid på to år.

Calabresi PA et al.: FREEDOMS II

FREEDOMS II er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af fingolimod sammenlignes med effekten af placebo hos patienter med remitterende recidiverende multipel sklerose (RRMS).

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i FREEDOMS II-studiet var randomiseret 1:1:1 til fingolimod 0,5 mg (N=358), fingolimod 1,25 mg (N=370) eller placebo (N=355). Patienterne blev stratificeret efter studielokalitet. Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år, have en EDSS-score mellem 0 og 5,5 samt have diagnosen RRMS for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller to eller flere inden for de seneste to år op til studiestart.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 10,4-10,8 år og havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,4-2,5 og 1,4-1,5 attacker i året op til studiestart. 75 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling.

Studiet havde en opfølgningstid på to år.

Cohen JA et al.: TRANSFORMS

TRANSFORMS er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af fingolimod sammenlignes med effekten af interferon beta-1a hos patienter med remitterende recidiverende multipel sklerose (RRMS).

Studie- og patientkarakteristika

Patienter i TRANSFORMS-studiet var randomiseret 1:1:1 til fingolimod 0,5 mg (N=431), fingolimod 1,25 mg (N=426) eller interferon beta-1a 30 µg (N=435). Patienterne blev stratificeret efter studielokalitet. Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år, have en EDSS-score mellem 0 og 5,5 samt have diagnosen RRMS for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år eller to eller flere inden for de seneste to år op til studiestart.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 7,4 år og havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,2 og 1,5 attacker i året op til studiestart. 57 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling.

Studiet havde en opfølgningstid på et år.

Vollmer TL et al.: BRAVO

BRAVO er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor effekten af interferon-1a og laquinimod sammenlignes med effekten af placebo hos patienter med remitterende recidiverende multipel sklerose (RRMS). BRAVO-studiet er inkluderet for at gøre netværket fuldstændigt, ligesom det blev gjort i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose.



Studie- og patientkarakteristika

Patienter i BRAVO-studiet var randomiseret 1:1:1 til laquinimod 0,6 mg (N=434), interferon beta-1a 30 µg (N=443) eller placebo (N=449). Patienterne blev stratificeret efter studielokalitet. Patienterne skulle være mellem 18 og 55 år, have en EDSS-score mellem 0 og 5,5 samt have diagnosen RRMS for at kunne deltage i studiet. Patienterne skulle også have haft mindst ét attack inden for det seneste år, to attack inden for de seneste to år, eller ét attack 12-24 måneder før studiestart samt en gadoliniumopladende læsion på en MR-scanning i året op til studiestart.

Patienterne i studiet havde i gennemsnit haft MS-symptomer i 6,6-7,0 år og havde i gennemsnit en EDSS-score på 2,6-2,7 og 1,3 attack i året op til studiestart. Omkring 14 % havde høj sygdomsaktivitet, og 6-9,4 % havde tidligere modtaget sygdomsmodificerende behandling.

Studiet havde en opfølgningstid på to år.

Vurdering af sammenlignelighed af patientpopulationerne

Samlet vurderer fagudvalget, at der er forskelle mellem studiepopulationerne på flere områder:

Antallet af patienter, som tidligere har modtaget sygdomsmodificerende behandling, varierer mellem studierne og er særlig højt i FREEDOMS II (ca. 75 % i forhold til omkring 30 % i andre studier). I nogle af studierne kan patienterne tidligere have modtaget behandlinger, som i dansk klinisk praksis karakteriseres som førstelinjebehandling (interferon-1a, glatirameracetat) og andenlinjebehandling (natalizumab). Effekten af lægemidlerne er sandsynligvis forskellig hos behandlingsnaive patienter og patienter, som har modtaget flere tidligere sygdomsmodificerende behandlinger, så denne forskel vil medføre usikkerhed. Fagudvalget kan ikke vurdere, i hvilken retning usikkerheden vil være.

Studierne af dimethylfumarat og fingolimod er afsluttet omkring 2010-2011, mens studierne af ozanimod er udført senere og afsluttet omkring 2016-2017. Klinisk praksis kan have ændret sig undervejs. Den tidsmæssige forskel kan derfor medføre usikkerhed, men fagudvalget vurderer ikke, at usikkerheden har stor betydning. Fagudvalget vægter højt, at inklusion af patienter i alle studier er afsluttet før 2017, hvor der kom nye diagnostiske kriterier for MS.

Andelen af patienter med høj sygdomsaktivitet varierer mellem studierne. Effekten af lægemidlerne er sandsynligvis forskellig hos patienter med høj og lav sygdomsaktivitet, så denne forskel vil medføre usikkerhed. Fagudvalget kan ikke vurdere, i hvilken retning usikkerheden vil være.

Fagudvalget bemærker, at inklusionskriterierne i studierne er sammenlignelige. Samlet vurderer fagudvalget, at studierne med ovennævnte forbehold godt kan anvendes til en NMA. En oversigt over de artikler som indgår ses i tabel 2.



Table 2. Oversigt over artikler som indgår i netværksmetaanalysen

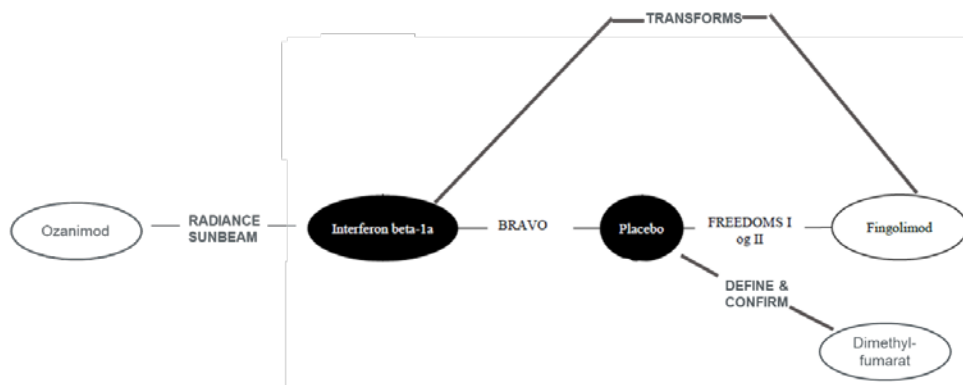
Lægemiddel	Publikation	Klinisk forsøg og NCT-nummer	Dato for studiestart og forventet slutdato
Ozanimod vs. interferon beta-1a	Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2019;18(11). [9]	RADIANCE. NCT0204773 4	3. december 2013 - 27. marts 2017
Ozanimod vs. interferon beta-1a	Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2019;18(11). [10]	SUNBEAM. NCT0229405 8	3. december 2014 - 22. december 2016
Dimethylfumarat vs. placebo	Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012;367(12). [11]	CONFIRM. NCT0045145 1	Juni 2007 - august 2011
Dimethylfumarat vs. placebo	Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012;367(12). [12]	DEFINE. NCT0042021 2	Januar 2007 - august 2011
Fingolimod vs. placebo	Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2010;362(5):387–401. [13]	FREEDOMS. NCT0028997 8	Januar 2006 - juli 2009
Fingolimod vs. placebo	Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2014;13(6). [14]	FREEDOMS II. NCT0035513 4	Juni 2006 - august 2011
Fingolimod vs. Interferon beta-1a	Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2010;362(5). [15]	TRANSFORM S. NCT0034083 4	Maj 2006 – juli 2011
Interferon beta-1a vs. placebo	Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. <i>J Neurol.</i> 2014;261(4). [8]	BRAVO. NCT0060521 5	April 2008 - december 2011



5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en netværksmetaanalyse (NMA), som danner grundlag for både klinisk spørgsmål 1 og 2, effektmålene vedvarende sygdomsforværring, bivirkninger og årlig attackrate. Denne tilgang var forinden diskuteret med og godkendt af Medicinrådets biostatistikere. I figur 1 ses netværket.



Figur 1. Netværket for ansøgers netværksmetaanalyse fra den endelige ansøgning. De sorte udfyldninger er interventioner, der ikke indgår i Medicinrådets kliniske spørgsmål, men er medtaget for at gøre netværket fuldstændigt. De hvide cirkler rummer lægemidler, der indgår i de kliniske spørgsmål.

NMA'en er udført med en standardmetode baseret på Bayesiansk statistik, og ansøger har på grund af et begrænset evidensgrundlag valgt en "fixed effects-model" frem for en "random effects-model". Ansøger har vurderet inkonsistens i NMA'en gennem de forbindelser, hvor der både er direkte og indirekte evidens. Ansøger har brugt Buchers metode og fandt ikke signifikant inkonsistens.

Resultaterne er angivet som en Hazard Ratio (HR) for sygdomsprogression, en "rate ratio" (dvs. forholdet mellem de årlige rater) for årlig attackrate og en Relativ Risiko (RR) for uønskede hændelser. De absolutte forskelle er udregnet ud fra formlen i Medicinrådets Metodehåndbog, appendix 5. Usikkerheden omkring estimerne er angivet som 95 % Credible Interval (CrI). Dette er angivet i stedet for et 95 % konfidensinterval (CI), som bruges i frekventistisk statistik. I Bayesiansk statistik bruges CrI analogt med CI for frekventistisk statistik, selvom de filosofisk set er forskellige. I denne vurdering er CrI angivet og fortolkes som et CI i relation til kategoriseringen.

Medicinrådet accepterer ansøgers analyse og udførelsen af den, men bemærker, at antagelsen om "joint randomization" er væsentlig for at kunne sammenligne forskellige studier i en NMA. Det betyder, at man som udgangspunkt skal forvente, at alle patienterne i studierne kunne være randomiseret til de forskellige behandlinger i ét samlet studie. Da den samme analyse indgår i besvarelsen af Medicinrådets to kliniske



spørgsmål til forskellige patientpopulationer (patienter, som er kandidater til førstelinjebehandling og andenlinjebehandling), er det vanskeligt at forestille sig, at denne antagelse kan gælde fuldstændigt. Derfor er det nødvendigt at tolke resultatet af analysen med forbehold, og fagudvalget gør opmærksom på denne usikkerhed i sin samlede konklusion. I afsnit 5.1.1 har fagudvalget vurderet sammenligneligheden af de studier, som indgår i NMA'en, og finder, at der er forskelle, som medfører usikkerhed, men at analysen virker forsvarlig at udføre. På trods af ovennævnte usikkerheder accepterer Medicinrådet ansøgers analyse og lægger den til grund for vurderingen.

Derudover er der mellem ozanimod og dimethylfumarat to trin, hvilket giver større grad af indirekthed og risiko for bias, end hvis lægemidlerne var undersøgt mod en fælles komparator.

For effektmålet bivirkninger har ansøger indleveret data for uønskede hændelser, da studierne for flere lægemidler, som indgår i analysen, ikke rapporterede data for bivirkninger. Medicinrådet bemærker, at bivirkninger blev valgt som effektmål, da uønskede hændelser inden for kliniske studier af MS ofte indeholder sygdomsprogression. Derved kan et mindre effektivt lægemiddel eller placebo fremstå med en dårligere sikkerhedsprofil end et mere effektivt lægemiddel. Grundet denne usikkerhed baseres vurderingen af effektmålet bivirkninger især på den narrative gennemgang af bivirkningsprofiler, mens de kvantitative data tillægges mindre vægt. Denne usikkerhed indgår også i vurderingen af evidensens kvalitet.

For effektmålene kognitiv funktion og livskvalitet er der ikke indleveret komparative data, hvorfor effekten på disse ikke kan kategoriseres. Begge effektmål indgik i de kliniske studier af ozanimod, men der er ikke data, som tillader en sammenligning med den valgte komparator i noget klinisk spørgsmål.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

For klinisk spørgsmål 1 er der nedgraderet for inkonsistens og uøjagtighed for effektmålene *vedvarende sygdomsforværring, alvorlige bivirkning og årlig attackrate*. For deeffektmålet *alvorlige bivirkninger* er der også nedgraderet for indirekthed, fordi der kun foreligger data på alvorlige uønskede hændelser. Inkonsistensen er nedgraderet for alle effektmålene, fordi der var forskelle i studiepopulationerne. Derudover er der kun ét studie for sammenligningen mellem interferon beta-1a og placebo. Der er nedgraderet for uøjagtighed, fordi CrI for effektmålene er meget brede og både omfatter positive og negative resultater. For de øvrige effektmål *livskvalitet og kognitiv funktion* er det ikke muligt at vurdere evidensens kvalitet med GRADE, fordi der ikke ligger en formel analyse til grund for sammenligningen.



Evidensens kvalitet er dermed meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen. Da datagrundlaget er det samme for begge kliniske spørgsmål, gør samme overvejelser sig gældende for begge kliniske spørgsmål.

Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias er lav.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier 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 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CrI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CrI)	Foreløbig værdi	
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet ved 3 måneder (CPD3)	Andel patienter, der oplever en ændring i CPD, der fastholdes over tre måneder (MKRF: 10 %)	Kritisk	5 % (-8; 28)	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,32 (0,48-3,25)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige bivirkninger (MKRF: 3 %)	Kritisk	-1,48 (-11; 22)	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,92 (0,37; 2,23)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Årlig attackrate	Antal attacker pr. patient om året (MKRF: 0,1 attacker pr. patient om året)	Vigtig	-0,03 (-0,10; 0,11)	Kan ikke kategoriseres	Rate ratio: 0,85 (0,5; 1,58)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Kognitiv funktion	Andel patienter, der undgår en 10 %'s forværring på SDMT (MKRF: 10 %)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnit ændring på MSQOL54 (MKRF: 0,5 SMD)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med dimethylfumarat til patienter med atakvis multipel sklerose og gennemsnitlig sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. På baggrund af det forelagte data og klinisk erfaring finder fagudvalget det sandsynligt, at sikkerhedsprofilen af ozanimod kan være dårligere end den for dimethylfumarat, grundet bekymring for langsigtede og alvorlige bivirkninger.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = Relativ risiko, SDMT = Symbol Digit Modality Test, CDP = Confirmed Disease Progression, MSQOL54 = Multiple Sclerosis Quality of Life-54, SMD = Standard Mean Difference.

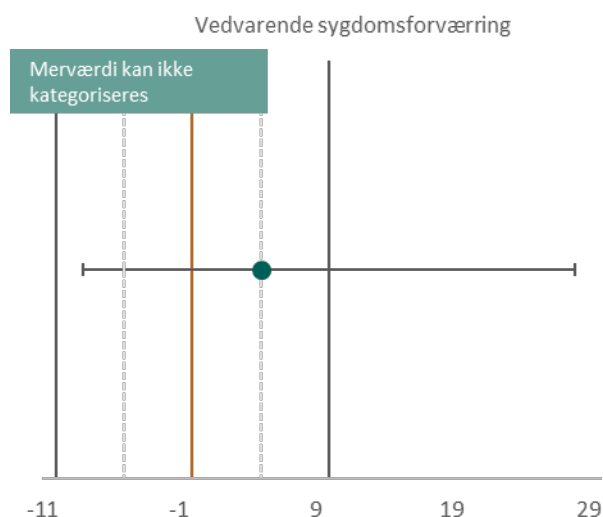


Vedvarende sygdomsforværring (kritisk)

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. Effektmålet dækker over andelen af patienter, der oplever vedvarende sygdomsforværring, hvorved en positiv ændring er et negativt resultat for patienterne.

Grundlaget for kategorisering på dette effektmål er som tidligere beskrevet en NMA. Medicinrådet vurderer, at analysen er et acceptabelt valg og korrekt udført, men at der er væsentlige usikkerheder forbundet med den kvantitative sammenligning.

Ansøger estimerer på baggrund af sin NMA, at der er en forskel på 5 %-point (95 % CrI -8; 28) for patienter behandlet med ozanimod og dimethylfumarat.



Figur 2. Punktestimat og 95 % CrI for den absolutte forskel for vedvarende sygdomsforværring. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. CrI omfatter både positive og negative værdier. Derfor kan den foreløbige værdi af ozanimod vedr. vedvarende sygdomsforværring ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er en HR på 1,32 (95 % CrI 0,48-3,25), har ozanimod foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. vedvarende sygdomsforværring. Det brede CrI omfatter både væsentlige positive og negative effekter af ozanimod i forhold til dimethylfumarat.

Samlet har ozanimod en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. vedvarende sygdomsforværring, fordi hverken den absolutte eller den relative værdi kan kategoriseres.



Bivirkninger (kritisk)

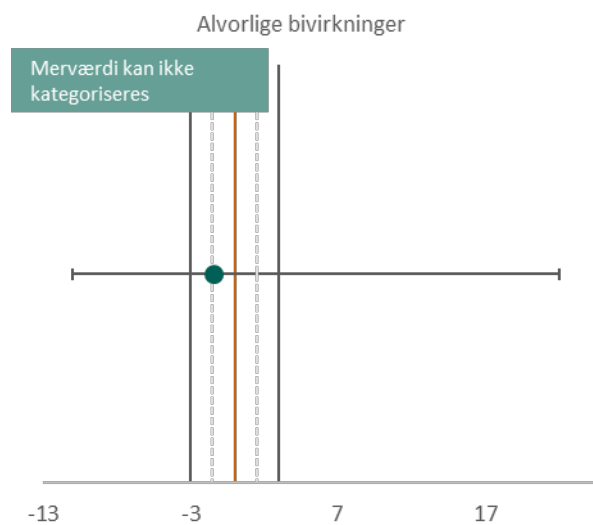
Alvorlige bivirkninger

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

Grundlaget for kategorisering på dette effektmål er som tidligere beskrevet en NMA. Medicinrådet vurderer, at analysen er et acceptabelt valg og korrekt udført, men at der er væsentlige usikkerheder forbundet med den kvantitative sammenligning.

Ansøger har indsendt data for alvorlige uønskede hændelser i stedet for alvorlige bivirkninger. Som beskrevet i datagrundlag lægger fagudvalget mest vægt på en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler.

Ansøger estimerer på baggrund af sin NMA, at der er en forskel på -1,48 %-point (95 % CrI - 11; 22) af patienter behandlet med ozanimod og dimethylfumarat, der oplevede uønskede hændelser.



Figur 3. Punktestimat og 95 % CrI for den absolutte forskel for alvorlige bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. CrI omfatter både positive og negative værdier. Derfor kan den foreløbige værdi af ozanimod vedr. alvorlige bivirkninger **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er en HR på 0,92 (95 % CrI 0.37-2.23), har ozanimod foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. alvorlige bivirkninger. Det brede CrI omfatter både væsentlige positive og negative effekter af ozanimod i forhold til dimethylfumarat.



Ud fra de kvantitative data har ozanimod en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. bivirkninger, fordi hverken den absolutte eller den relative værdi kan kategoriseres.

Gennemgang af bivirkningsprofil

I tabel 4 nedenfor ses bivirkningsprofilerne fra de to lægemidlers produktresuméer.

Tabel 4. Bivirkningsprofiler fra produktresuméer

Hyppeghed	Ozanimod	Dimethylfumarat
Meget almindelige	<ul style="list-style-type: none">• Lymfopeni• Nasopharyngitis	<ul style="list-style-type: none">• Abdominalsmerter, diarré, kvalme• Ketonstoffer i urinen• Flushing (rødme)
Almindelige	<ul style="list-style-type: none">• Bradykardi• Luftvejsinfektion (viral)• Forhøjede levertransaminaser, forhøjet bilirubin, forhøjet gamma-glutamyltransferase – GGT• Urinvejsinfektion• Pharyngitis• Hypertension, ortostatisk hypotension	<ul style="list-style-type: none">• Leukocytose, leukopeni, lymfocytose, lymfopeni• Dyspepsi, gastritis, gastroenteritis, opkastning, brændende fornemmelse• Forhøjede levertransaminaser (ALAT/ASAT)• Hyperæstesi• Albuminuri, proteinuria• Erytem, hudkløe, hududslæt• Hedeture, varmfølelse
Ikke almindelige		<ul style="list-style-type: none">• Trombocytopeni• Anafylaktisk reaktion, hypersensitivitet
Ikke kendt	<ul style="list-style-type: none">• Maculaødem• Hypersensitivitet (herunder udslæt og urticaria)• Herpes zoster	<ul style="list-style-type: none">• Hypoxi• Hepatotoksicitet• Angioødem• Herpes zoster*, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)• Dyspnø• Hypotension

Øvrige forhold af betydning for fagudvalgets konklusion angående bivirkninger

Fagudvalget bad i protokollen om overvejelser angående *rebound* effekt og langtidsbivirkninger. Disse indgik i afsnittet "Andre overvejelser", men er præsenteret her, da de har indflydelse på fagudvalgets konklusion for effektmålet bivirkninger og det kliniske spørgsmål.

Graviditet og *rebound*-effekt

Ansøger oplyser, at der i de kliniske studier ikke var tegn på en *rebound*-effekt efter seponering af ozanimod. Ansøger oplyser også, at EMA har inkluderet en advarsel om



rebound-effekt efter seponering af ozanimod. Fagudvalget mener, at de samme overvejelser angående rebound-effekt gælder for ozanimod og fingolimod. I produktresumeeet står der, at ozanimod ikke må anvendes under graviditet, og at der er væsentlig teratogent potentiale ved terapeutiske doser. Derfor vurderer fagudvalget, at ozanimod ikke er en relevant behandling til kvinder, som har eller kan få graviditetsønske.

Overvejelser om forventningen til langtidsbivirkninger

Ansøger påpeger i sin endelige ansøgning, at ozanimods virkningsmekanisme er mere selektiv end fingolimods. Sammenholdt med kliniske data for uønskede hændelser skriver ansøger i sin endelige ansøgning, at ozanimod har en mere favorabel bivirkningsprofil end fingolimod angående kardielle effekter, infektioner, malignitet og makulært ødem. Ansøger kan ikke redegøre for, om en eventuel forskel skyldes receptorselektivitet eller forskelle i farmakokinetisk/farmakodynamisk profil. Fagudvalget mener ikke, at ovenstående forhold er tilstrækkeligt til at se bort fra, at de potentielle langsigtede og alvorlige bivirkninger observeret hos patienter, der modtager fingolimod, måske også kan ses hos patienter, som behandles med ozanimod.

Konklusion angående sikkerhed

Fagudvalget finder det ikke dokumenteret ud fra det indleverede datagrundlag, at der er en forskel på de to lægemidler angående sikkerhed. Grundet analysens usikkerheder vælger fagudvalget at perspektivere ud fra klinisk erfaring.

Fagudvalget har stort kendskab til dimethylfumarat og finder, at bivirkningsprofilen og monitorering er håndterbar i klinisk praksis.

For ozanimod er fagudvalget især bekymret for levertoksicitet og bekymret for de alvorlige langtidsbivirkninger (deriblandt hudkræft, progressiv multifokal leukoencefalopati og herpes-infektioner), der er kendt fra fingolimod, hvis virkningsmekanisme svarer til ozanimods. Fagudvalget vælger at inddrage klinisk erfaring med langtidsbivirkninger af fingolimod, da der ikke er data for patienter fulgt i lige så lang tid på ozanimod, og da fagudvalget ikke har erfaring med dette lægemiddel.

Samlet vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilerne ikke er sammenlignelige hvad angår langtidsbivirkninger. Fagudvalget har flere bekymringer for bivirkninger, heriblandt langvarige og alvorlige, for ozanimod end for dimethylfumarat.

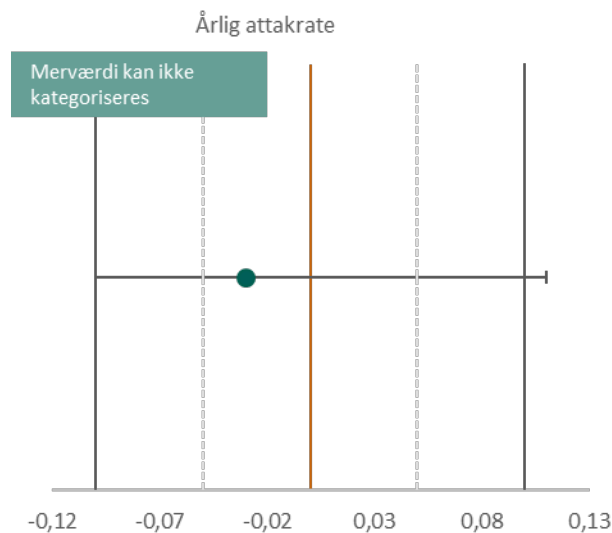
Årlig attackrate (vigtigt)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *årlig attackrate* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi attacker medfører varige funktionstab hos patienter med RRMS. Effektmålet dækker over antal attacker pr år, hvorved en positiv ændring er et negativt resultat for patienterne.

Grundlaget for kategorisering på dette effektmål er som tidligere beskrevet en NMA. Medicinrådet vurderer, at analysen er et acceptabelt valg og korrekt udført, men at der er væsentlige usikkerheder forbundet med den kvantitative sammenligning.



Ansøger estimerer på baggrund af sin NMA, at der er en forskel på 0,03 (95 % CrI -0,10; 0,11) for patienter behandlet med ozanimod og dimethylfumarat, der oplevede uønskede hændelser



Figur 4. Punktestimat og 95 % CrI for den absolutte forskel for årlig attackrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for CrI ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ozanimod vedr. årlig attackrate **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er en HR på 0,85 (95 % CrI 0,5-1,58), har ozanimod foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. årlig attackrate. Det brede CrI omfatter både væsentlige positive og negative effekter af ozanimod i forhold til dimethylfumarat.

Samlet har ozanimod en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. årlig attackrate, fordi hverken den absolutte eller den relative værdi kan kategoriseres.

Kognitiv funktion (vigtigt)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *kognitiv funktion* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes kognitive funktion har stor betydning for patienternes trivsel og funktionsniveau.

Ansøger har ikke indsendt data for dette effektmål, der kan bruges til en kvantitativ sammenligning af ozanimod mod dimethylfumarat på effektmålet kognitiv funktion.



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 ikke indsendt data for dette effektmål, der kan bruges til en kvantitativ sammenligning af ozanimod mod dimethylfumarat på effektmålet livskvalitet.

Perspektivering af vurdering af klinisk effekt

Fagudvalget perspektiverer vurderingen på de relevante effektmål gennem en vurdering af effekten af ozanimod i de kliniske studier. Baggrunden er, at resultaterne fra NMA'en er forbundet med så brede CrI, at de principielt kunne dække over, at lægemidlet slet ikke har en klinisk effekt, hvis de vurderes isoleret. I registreringsstudiet af ozanimod var der ikke en signifikant forskel på sygdomsprogression mellem ozanimod og interferon-beta-1a [16]. Ozanimod havde i de kliniske studier en bedre effekt sammenlignet med interferon-beta-1a på effektmålet årlig attackrate, der var det primære endepunkt i studierne. Fagudvalget konkluderer ud fra de kliniske studier, at ozanimod har en effekt, som er mindst lige så god som en behandling, der indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose (førstelinjebehandling), og betragtes dermed som effektiv i dansk klinisk praksis.

5.1.1 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med dimethylfumarat til patienter med attackvis multipel sklerose og gennemsnitlig sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. På baggrund af det forelagte data og klinisk erfaring finder fagudvalget det sandsynligt, at sikkerhedsprofilen af ozanimod kan være dårligere end den for dimethylfumarat, grundet bekymring for langsigtede og alvorlige bivirkninger.

Det har ikke været muligt at kategorisere ozanimods værdi på noget effektmål. På to effektmål (det kritiske *vedvarende sygdomsforværring* og det vigtige *årlig attackrate*) er der et kvantitativt datagrundlag, men CrI er meget brede og omfatter både positive og negative effekter. Derfor kan retning eller størrelse på en eventuel effektforskel mellem de to lægemidler ikke estimeres. Ud fra de kliniske studier fremgår det, at lægemidlet har en effekt, som mindst svarer til interferon-beta-1a.

For de vigtige effektmål kognitiv funktion og livskvalitet er der ikke indleveret data.

For effektmålet *bivirkninger* har fagudvalget udført en narrativ sammenligning og inddraget klinisk erfaring.

Fagudvalget vurderer, at de to bivirkningsprofiler ikke er sammenlignelige, og at sikkerhedsprofilen for ozanimod risikerer at være dårligere end den for dimethylfumarat, især hvad angår langtidsbivirkninger. Fagudvalget har flere bekymringer for bivirkninger, heriblandt langvarige og alvorlige, for ozanimod.



5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

Litteraturen for besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 er den samme som for klinisk spørgsmål 1.

5.2.2 Databehandling og analyse

Fagudvalgets overvejelser omkring databehandling og analyse er beskrevet i afsnit 5.2.1.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav. En uddybende forklaring er beskrevet i afsnit 5.1.3.



5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 5 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.

Tabel 5. Resultater for kliniske spørgsmål 2

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CrI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CrI)	Foreløbig værdi	
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet ved 3 måneder (CPD3)	Andel patienter, der oplever en ændring i CPD, der fastholdes over tre måneder (MKRF: 10 %)	Kritisk	2 % (-8; 19)	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,11 (0,48; 2,44)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige bivirkninger (MKRF: 3 %)	Kritisk	-2 % (-7; 8)	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,81 (0,37; 1,73)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Årlig attackrate	Antal attacker pr. patient om året (MKRF: 0,1 attacker pr. patient om året)	Vigtig	0,00 (-0,07; 0,13)	Kan ikke kategoriseres	Rate ratio: 0,98 (0,61; 1,69)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Kognitiv funktion	Andel patienter, der undgår en 10 %'s forværring på SDMT (MKRF: 10 %)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnit ændring på MSQOL54 (MKRF: 0,5 SMD)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med fingolimod til patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. På baggrund af tilsvarende virkningsmekanismer for de to lægemidler forventer fagudvalget, at der ikke er væsentlige forskelle på effekt og sikkerhed af de to lægemidler. Der er dog større usikkerhed angående langtidseffekt og bivirkninger af ozanimod end fingolimod.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

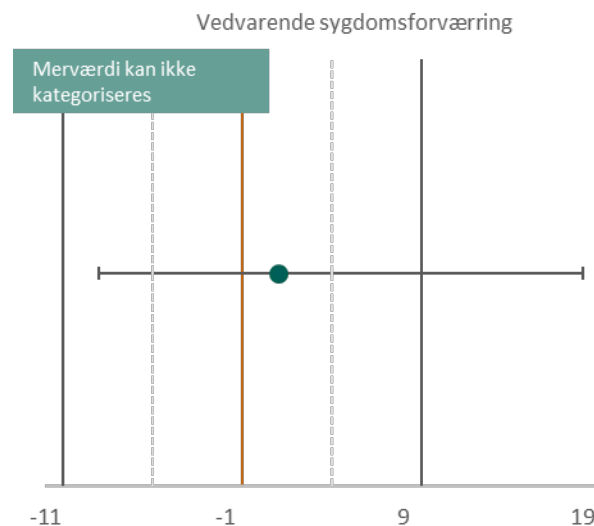


Vedvarende sygdomsforværring (kritisk)

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. Effektmålet dækker over andelen af patienter, der oplever vedvarende sygdomsforværring, hvorved en positiv ændring er negativt for patienterne.

Grundlaget for kategorisering på dette effektmål er som tidligere beskrevet en NMA. Medicinrådet vurderer, at analysen er et acceptabelt valg og korrekt udført, men at der er væsentlige usikkerheder forbundet med den kvantitative sammenligning.

Ansøger estimerer på baggrund af sin NMA, at der er en forskel på 2 %-point (95 % CrI -8; 19) for patienter behandlet med ozanimod og fingolimod.



Figur 5. Punktestimat og 95 % CrI for den absolutte forskel for vedvarende sygdomsforværring. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figur 5 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ozanimod vedr. vedvarende sygdomsforværring ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er en HR på 1,11 (95 % CrI 0,48-2,44), har ozanimod foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. vedvarende sygdomsforværring. Det brede CrI omfatter både væsentlige positive og negative effekter af ozanimod i forhold til fingolimod.



Samlet har ozanimod en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. vedvarende sygdomsforværring, fordi hverken den absolutte eller den relative værdi kan kategoriseres.

Bivirkninger (kritisk)

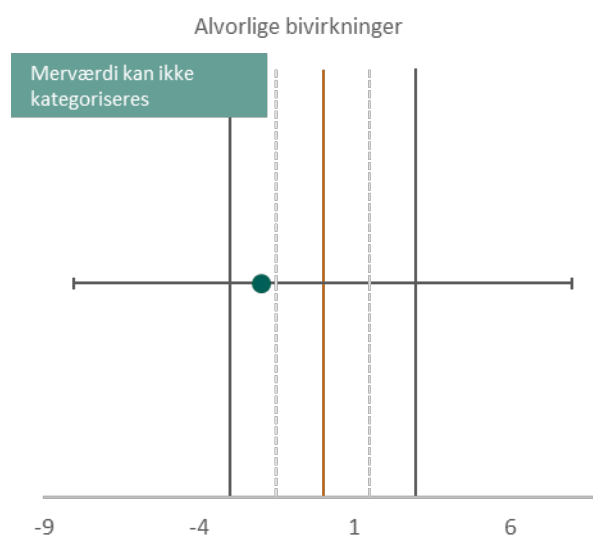
Alvorlige bivirkninger

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

Grundlaget for kategorisering på dette effektmål er som tidligere beskrevet en NMA. Medicinrådet vurderer, at analysen er et acceptabelt valg og korrekt udført, men at der er væsentlige usikkerheder forbundet med den kvantitative sammenligning.

Ansøger har indsendt data for alvorlige uønskede hændelser i stedet for alvorlige bivirkninger. Som beskrevet i datagrundlag lægger fagudvalget mest vægt på en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler.

Ansøger estimerer på baggrund af sin NMA, at der er en forskel på 2 %-point (95 % CrI -7; 8) for patienter behandlet med ozanimod og fingolimod.



Figur 6. Punktestimat og 95 % CrI for den absolutte forskel for alvorlige bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel er vist i figur 6 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ozanimod vedr. alvorlige bivirkninger **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.



Baseret på den relative effektforskel, som er en RR på 0,81 (95 % CrI 0,37-1,73), har ozanimod foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. bivirkninger. Det brede CrI omfatter både væsentlige positive og negative effekter af ozanimod i forhold til fingolimod.

Gennemgang af bivirkningsprofil

I tabel 6 nedenfor ses beskrivelse af bivirkningsprofiler fra de to lægemidlers produktresuméer.

Tabel 6. Beskrivelse af bivirkningsprofiler for ozanimod og fingolimod

Hypighed	Ozanimod	Fingolimod
Meget almindelige	<ul style="list-style-type: none">• Lymfopeni• Nasopharyngitis	<ul style="list-style-type: none">• Diarré• Influenzalignende symptomer• Forhøjede levertransaminaser• Rygsmerter• Hovedpine• Hoste, sinusitis
Almindelige	<ul style="list-style-type: none">• Bradykardi• Luftvejsinfektion (viral)• Forhøjede levertransaminaser, forhøjet bilirubin, forhøjet gamma-glutamyltransferase – GGT• Urinvejsinfektion• Pharyngitis• Hypertension, ortostatisk hypotension	<ul style="list-style-type: none">• Leukopeni, lymfopeni• AV-blok, bradykardi• Maculaødem, sløret syn, øjensmerter• Gastroenteritis• Kraftsløshed, svimmelhed• Herpesvirusinfektioner, luftvejsinfektion, svampeinfektion i huden, svampeinfektioner• Vægttab• Hypertriglyceridæmi• Hudcancer• Migræne, paræstesier• Depression• Dyspnø• Alopeci, eksem, hudkløe• Hypertension
Ikke almindelige		<ul style="list-style-type: none">• Neutropeni, trombocytopeni• Malignt melanom (inkl. pladecellekarcinom og merkelcellekarcinom)• Humørforstyrrelser• Pneumoni
Sjældne		<ul style="list-style-type: none">• Lymfom*• Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)
Meget sjældne		<ul style="list-style-type: none">• Ekg-forandringer• Kaposi sarkom
Ikke kendt	<ul style="list-style-type: none">• Maculaødem• Hypersensitivitet (herunder udslæt og urticaria)• Herpes zoster	<ul style="list-style-type: none">• Hæmolytisk anæmi (autoimmun), lymfomlignende reaktion (B- og T-celle)• Hypersensitivitet• Kryptokokinfektion, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)• Perifere ødemer



Fagudvalget bemærker, at der kendes flere langtidsbivirkninger for fingolimod, fordi fingolimod har været benyttet i langt flere år i klinisk praksis. Baseret på den ensartede virkningsmekanisme for de to lægemidler forventer fagudvalget også, at bivirkningsprofilerne for langsigtede bivirkninger er tilsvarende ens. Fagudvalget vurderer ikke, at det er dokumenteret, at der er klinisk relevante forskelle på bivirkningsprofilerne for langsigtede bivirkninger for de to lægemidler (se overvejelser om langtidsbivirkninger og rebound-effekt i klinisk spørgsmål 1).

Samlet har ozanimod en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. bivirkninger, fordi hverken den absolutte eller den relative værdi kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer, baseret på den kvalitative gennemgang og kendskab til virkningsmekanismer, at der ikke er noget, som tyder på, at bivirkningsprofilen er markant anderledes end den for fingolimod.

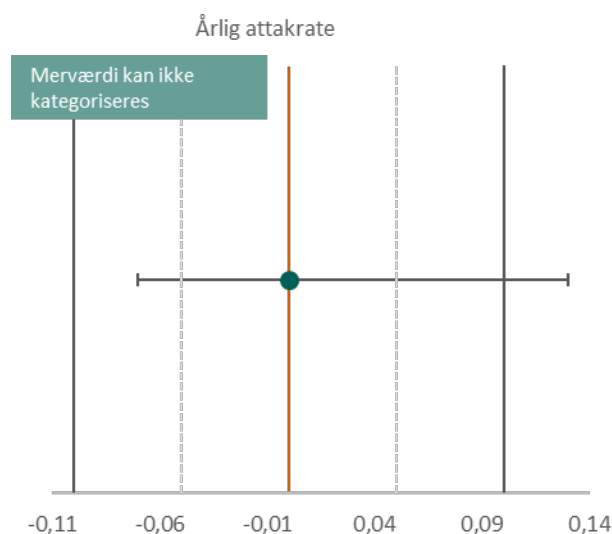
De samme overvejelser angående rebound-effekt og langtidsbivirkninger, som er nævnt under klinisk spørgsmål 1, gør sig også gældende for klinisk spørgsmål 2.

Årlig attackrate (vigtigt)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *årlig attackrate* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi attacker medfører varige funktionstab hos patienter med RRMS. Effektmålet dækker over antal attacker pr år, hvorved en positiv ændring er negativt for patienterne.

Grundlaget for kategorisering på dette effektmål er som tidligere beskrevet en NMA. Medicinrådet vurderer, at analysen er et acceptabelt valg og korrekt udført, men at der er væsentlige usikkerheder forbundet med den kvantitative sammenligning.

Ansøger estimerer på baggrund af sin NMA, at der er en forskel på 0,00 (95 % CrI -0,7; 0,13) for patienter behandlet med ozanimod og fingolimod.



Figur 7. Punktestimat og 95% CrI for den absolutte forskel for årlig attackrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel.



Den absolutte forskel er vist i figur 7 ovenfor.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ozanimod vedr. årlig attackrate **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er en RR på 0,99 (95 % CrI 0 0,61-1,69), har ozanimod foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. årlig attackrate. Det brede CrI omfatter både væsentlige positive og negative effekter af ozanimod i forhold til fingolimod.

Samlet har ozanimod en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. årlig attackrate, fordi hverken den absolutte eller den relative værdi kan kategoriseres.

Kognitiv funktion (vigtigt)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *kognitiv funktion* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes kognitive funktion har stor betydning for patienternes trivsel og funktionsniveau.

Ansøger har ikke indsendt data for dette effektmål, der kan bruges til en kvantitativ sammenligning af ozanimod mod fingolimod på effektmålet kognitiv funktion.

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 ikke indsendt data for dette effektmål, der kan bruges til en kvantitativ sammenligning af ozanimod mod fingolimod på effektmålet livskvalitet.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med fingolimod til patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. På baggrund af tilsvarende virkningsmekanismer for de to lægemidler forventer fagudvalget, at der ikke er væsentlige forskelle på effekt og sikkerhed af de to lægemidler. Der er dog større usikkerhed angående langtidseffekt og bivirkninger af ozanimod end fingolimod.

Det har ikke været muligt at kategorisere på noget effektmål. På to effektmål (det kritiske *vedvarende sygdomsforværring* og det vigtige *årlige attackrate*) er der et kvantitativ datagrundlag, men CrI er meget brede og omfatter både positive og negative effekter. Derfor kan retning eller størrelse på en eventuel effektforskel mellem de to lægemidler ikke estimeres. For de vigtige effektmål kognitiv funktion og livskvalitet er der ikke indleveret data.



6. Andre overvejelser

Da nedenstående overvejelser har væsentlig betydning for fagudvalgets konklusioner, er de også nævnt under klinisk spørgsmål 1.

Graviditet og rebound-effekt

Ansøger oplyser, at der i de kliniske studier ikke var tegn på en *rebound*-effekt efter seponering af ozanimod. Ansøger oplyser også, at EMA har inkluderet en advarsel om rebound-effekt efter seponering af ozanimod. Fagudvalget mener, at de samme overvejelser angående rebound-effekt gælder for ozanimod og fingolimod. I produktresumeeet står der, at ozanimod ikke må anvendes under graviditet, og at der er væsentlig teratogent potentiale ved terapeutiske doser. Derfor vurderer fagudvalget, at ozanimod ikke er en relevant behandling til kvinder, som har eller kan få graviditetsønske.

Disse overvejelser er medvirkende til, at fagudvalget ikke betragter ozanimod som et behandlingsalternativ til dimethylfumarat i første linje i nuværende dansk klinisk praksis. Risikoen for rebound-effekter er relevante for samtlige patienter, og en stor del af patienterne i dansk klinisk praksis er kvinder i den fertile alder.

Overvejelser omkring forventningen til langtidsbivirkninger

Ansøger påpeger, at ozanimods virkningsmekanisme er mere selektiv end fingolimods. Sammenholdt med kliniske data for uønskede hændelser skriver ansøger i sin endelige ansøgning, at ozanimod har en mere favorabel bivirkningsprofil end fingolimod angående kardielle effekter, infektioner, malignitet og makulært ødem. Ansøger kan ikke redegøre for, om en eventuel forskel skyldes receptorselektivitet eller forskelle i farmakokinetisk/farmakodynamisk profil.

Fagudvalget mener ikke, at overstående forhold er tilstrækkeligt til at se bort fra de potentielle langsigtede og alvorlige bivirkninger observeret hos patienter, der modtager fingolimod. Grundet forskellene i receptorselektivitet og farmakokinetisk/farmakodynamisk profil er der en usikkerhed på fagudvalgets forventninger til langtidsbivirkninger for ozanimod.

7. Relation til behandlingsvejledning

På baggrund af datagrundlaget kan Medicinrådet ikke foreløbigt indplacere ozanimod i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose.

Fagudvalget vil tage stilling til ozanimods indplacering i en ny behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose.



8. Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Version 4. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2016. Dok.nr. 266306.
2. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvaesenet. 2016. 33 sider.
3. Magyari M. Scleroseregisteret 2020. 2020.
4. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. 2019;
5. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose.
6. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Christensen JR, Christensen MK, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8).
7. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Bd. 18, The Lancet Neurology*. 2019.
8. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014;261(4):773–83.
9. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11).
10. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11).
11. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12).
12. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12).
13. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387–401.
14. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6).
15. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5).
16. EMA. Ozanimod Epar. 2020.



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	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

Tabel 1. Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool

Studie	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Overordnet risiko for bias
RADIANCE	Lav	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Lav	Nogle bekymringer
SUNBEAM	Lav	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Lav	Nogle bekymringer
CONFIRM	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
DEFINE	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
BRAVO	Lav	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Lav	Nogle bekymringer
TRANSFORMS	Lav	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Lav	Nogle bekymringer
FREEDOMS I	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
FREESOMS II	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav



11.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – ozanimod sammenlignet med dimethylfumarat til behandling af RRMS

Direkte sammenligninger

Tabel 2. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem ozanimod og interferon beta-1a (SUNBEAM og RADIANCE)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ozanimod	INF beta-1a	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
2	RCT	Lav	Ingen	Ingen	Meget alvorlig ^a	Ingen	880	889	HR: 0,95 (0,68 – 1,33)		⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Alvorlige uønskede hændelser													
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Årlig attackrate													
2	RCT	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕⊕ HØJ	Vigtigt	

Kvalitet af den samlede evidens LAV

^a Konfidensintervallet er meget bredt.

^b I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Tabel 3. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem interferon beta-1a og placebo (BRAVO)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IFN beta-1a	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
1	RCT	lav	Alvorlig ^a	Ingen	Meget alvorlig ^b	Ingen	447	450	HR: 0,74 (0,51 – 1,09)		⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk	
Alvorlige uønskede hændelser													
1	RCT	lav	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	442	449	RR: 0,64 (0,43 – 0,96)		⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Årlig attackrate													
1	RCT	lav	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	447	450	Rate ratio: 0,74 (0,60 – 0,92)		⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtigt	

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

^a Der var kun ét studie.

^b Konfidensintervallet er meget bredt.

^c I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Tabel 4. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem dimethylfumarat og placebo (DEFINE og CONFIRM)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DMF	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
2	RCT	Lav	Alvorlig	Ingen	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Alvorlige uønskede hændelser													
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen			?		⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Årlig attackrate													
2	RCT	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen			?		⊕⊕⊕⊕ HØJ	Vigtigt	
Kvalitet af den samlede evidens							MODERAT						

^a I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Indirekte sammenligninger

Tabel 5. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem ozanimod og dimethylfumarat

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ozanimod	DMF	Relativ (95 % CrI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Vedvarende sygdomsforværring												
5	RCT	lav	Meget alvorlig ^a	Ingen	Meget alvorlig ^b	Ingen			HR: 1,32 (0,48 – 3,25)		⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Alvorlige uønskede hændelser												
5	RCT	lav	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Meget alvorlig ^b	Ingen			RR: 0,92 (0,37 – 2,23)		⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Årlig attackrate												
5	RCT	lav	Meget alvorlig ^a	Ingen	Meget alvorlig ^b	Ingen			rate ratio: 0,85 (0,5 – 1,58)		⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

^a Studierne er udført med potentielt forskellige populationer. For en af de direkte sammenligninger, er der kun ét studie.

^b Konfidensintervallerne er meget brede.

^c I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Klinisk spørgsmål 2 – ozanimod sammenlignet med fingolimod til behandling af RRMS

Direkte sammenligninger

Table 6. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem ozanimod og interferon beta-1a (SUNBEAM og RADIANCE)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ozanimod	INF beta-1a	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
2	RCT	lav	Ingen	Ingen	Meget alvorlig ^a	Ingen	880	889	HR: 0,95 (0,68 – 1,33)		⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Alvorlige uønskede hændelser													
2	RCT	lav	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Årlig attackrate													
2	RCT	lav	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕⊕ HØJ	Vigtigt	
Kvalitet af den samlede evidens							LAV						

^a Konfidensintervallet er meget bredt.

^b I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Table 7. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem interferon beta-1a og placebo (BRAVO)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IFN beta-1a	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
1	RCT	lav	Alvorlig ^a	Ingen	Meget alvorlig ^b	Ingen	447	450	HR: 0,74 (0,51 – 1,09)		⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Alvorlige uønskede hændelser													
1	RCT	lav	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	442	449	RR: 0,64 (0,43- 0,96)		⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Årlig attackrate													
1	RCT	lav	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	447	450	Rate ratio: 0,74 (0,60 – 0,92)		⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtigt	

Kvalitet af den samlede evidens LAV

^a Der kun var ét studie.

^b Konfidensintervallet er meget bredt.

^c I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Tabel 8. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem fingolimod og placebo (FREEDOMS I og FREEDOMS II)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Fingolimod	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
2	RCT	Lav	Alvorlig	Ingen	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Alvorlige uønskede hændelser													
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Årlig attackrate													
2	RCT	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕⊕ HØJ	Vigtigt	
Kvalitet af den samlede evidens							MODERAT						

^a I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.



Tabel 9. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem fingolimod og interferon beta-1a (TRANSFORMS)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Fingolimod	INF beta-1a	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Vedvarende sygdomsforværring												
1	RCT	Lav	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	429	431	HR: 1,02 (0,99-1,06)		⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk
Alvorlige uønskede hændelser												
1	RCT	Lav	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	429	431	RR: 1,21 (0,72-2,02)		⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Årlig attackrate												
1	RCT	Lav	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	429	431	Rate ratio: 0,94 (0,90 – 0,98)		⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtigt

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

^a Der kun var ét studie.

^b I protokollen blev der ønsket data på bivirkninger.

^c Konfidensintervallet er meget bredt.



Indirekte sammenligninger

Tabel 10. GRADE-evidensprofil for direkte sammenligning mellem ozanimod og fingolimod

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ozanimod	Fingolimod	Relativ (95 % CrI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Vedvarende sygdomsforværring												
6	RCT	lav	Meget alvorlig ^a	Ingen	Meget alvorlig ^b	Ingen			HR: 1,11 (0,48 – 2,44)		⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Alvorlige uønskede hændelser												
6	RCT	lav	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Meget alvorlig ^b	Ingen			RR: 0,81 (0,37 – 1,73)		⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Årlig attackrate												
6	RCT	lav	Meget alvorlig ^a	Ingen	Meget alvorlig ^b	Ingen			Rate ratio: 0,98 (0,61 – 1,69)		⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

^a Studierne er udført med potentielt forskellige populationer. For en af de direkte sammenligninger er der kun ét studie.

^b Konfidensintervallerne er meget brede.



12. Bilag 2: Baselinekarakteristika

	RADIANCE		SUNBEAM		CONFIRM		DEFINE		FREEDOMS		FREEDOMS II		TRANSFORMS		BRAVO	
	INF	Ozanimod	INF	Ozanimod	Placebo	DMF	Placebo	DMF	INF	Ozanimod	INF	Ozanimod	Placebo	DMF	Placebo	DMF
Andel kvinder (%)	68,9	67,2	67,0	63,3	69	68	75	72	69,6	71,3	77	81	65,4	67,8	71,3	68,7
Alder (median)	35,1	36	35,9	34,8	36,9	37,8	38,5	38,1	36	37	41	40	37	36	37,5	38,5
Tid (år) siden symptomdebut (median)	Mean: 6,36	Mean: 6,92	Mean: 6,88	Mean: 6,85	-	-	-	-	6,6	7,0	8,6	9,2	6	6	4,7	5,3
Tid (år) fra diagnose (median)	Mean: 3,63	Mean: 3,97	Mean: 3,71	Mean: 3,60	4,8	4,9	5,8	5,6	-	-	-	-	-	-	1,2	1,4
Antal attacker i året op til studiestart (mean)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,5	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	Median: 1	Median: 1
EDSS (mean)	2,49	2,55	2,62	2,61	2,6	2,6	2,5	2,4	2,3	2,5	2,4	2,4	2,24	2,19	Median: 2,5	Median: 2,5
Tidligere sygdomsmodificerende behandling (%)	28,6	28,4	33,7	28,6	31	28	42	40	42,6	40,4	74	73	55,2	53,3	6	9,4

Ozanimod: 1mg, Fingolimod: 0,5 mg, DMF: dimethylfumarat, to gange dagligt, INF: interferon beta-1a 30 µg