

Medicinrådets anbefaling
vedr. ozanimod til
behandling af moderat til
svær colitis ulcerosa

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. september 2022

Dokumentnummer 152814

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ozanimod (Zeposia)

Indikation Behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkeligt respons, mistet respons eller var intolerant over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel.

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

ATC-kode L04AA38

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 13. april 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 23. december 2021

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 10. februar 2022, 26. april 2022, 25. maj 2022, 13. juni 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 15. februar 2022, 14. maj 2022, 1. juni 2022, 16. juni 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. august 2022

Rådets anbefaling 28. september 2022

Sagsbehandlingstid 279 dage.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ozanimod til behandling af patienter med moderat til svær colitis ulcerosa.

Medicinerådet vurderer, at effekten af ozanimod er sammenlignelig med effekten af de øvrige biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL), som patienterne behandles med i dag. Samtidig er omkostningerne sammenlignelige.

De langsigtede bivirkninger ved brug af ozanimod kan dog være mere alvorlige end ved de øvrige BMSL-lægemidler.

Medicinerådet ligestiller derfor ikke ozanimod med de BMSL-lægemidler, der i Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende colitis ulcerosa anbefales anvendt til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Medicinerådet vurderer dog, at ozanimod kan være et alternativ til patienter, som ikke har gavn af disse behandlinger.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ozanimod til behandling af patienter med moderat til svær colitis ulcerosa.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en kronisk, inflammatorisk tarmsygdom karakteriseret ved konfluerende inflammation i ende-og tyktarmens slimhinde. De mest almindelige symptomer ved colitis ulcerosa er blodig og pusholdig diarré, mavesmerter (ofte i relation til afføring) og almen sygdomsfornemmelse. Colitis ulcerosa er en livsvarig sygdom med skiftende perioder af sygdomsaktivitet og remission defineret som ophør af symptomer og heling af slimhinden, påvist ved endoskopi.

Antallet af patienter med colitis ulcerosa i Danmark blev i 2013 anslået til 35.200, og incidensen var ca. 18,6 pr. 100.000.

Ozanimod

Ozanimod er en sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator, som binder med høj affinitet til S1P receptor-subtyperne 1 og 5. Ozanimod formodes at reducere inflammation i tarmen ved at reducere mængden af lymfocytter, der kan migrere ind i tarmslimhinden, men den præcise virkningsmekanisme ift. behandling af colitis ulcerosa er ukendt.

For patienter, hvor konventionel behandling svigter, anvendes i nuværende dansk klinisk praksis lægemidler, der hæmmer cytokiner eller cellulære signaleringsmekanismer. Den molekylære virkningsmekanisme er derfor anderledes for ozanimod end for øvrige lægemidler til colitis ulcerosa.

Ozanimod med handelsnavnet Zeposia fik markedsføringstilladelse af EMA i 2020 til attackvis multipel sklerose og er derudover indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkeligt respons, mistet respons eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel.

Ozanimod administreres peroralt, og den anbefalede vedligeholdelsesdosis af ozanimod er 0,92 mg én gang dagligt.

Nuværende behandling i Danmark

Målet med behandlingen af colitis ulcerosa er at behandle den akutte sygdom, dvs. inducere klinisk remission og dernæst at fastholde remission uden brug af



kortikosteroider. Der findes ikke lægemidler, som helbreder patienter med colitis ulcerosa.

Førstevalgs medicinsk behandling ved colitis ulcerosa er 5-aminosalicylsyre, der anvendes både ved aktiv sygdom og som recidivprofylakse. Ved manglende effekt suppleres oftest med kortikosteroider og som vedligeholdelsesterapi med immunsuppressiv behandling (azathioprin eller 6-mercaptopurin). Ved manglende effekt af denne behandling ved aktiv sygdom, eller hvis sygdommen recidiverer trods immunsuppressiv behandling, og hvis kirurgi ikke er at foretrække, kan behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) iværksættes.

Medicinrådet offentliggjorde i 2021 en behandlingsvejledning for colitis ulcerosa, hvor den kliniske effekt og sikkerhed for lægemidlerne adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab og vedolizumab blev vurderet for hhv. BMSL-naive og -erfarne patienter.

Patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som udelukkende har modtaget konventionel medicinsk behandling, der omfatter behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin, betegnes som naive ift. behandling med BMSL. Patienter, som tidligere har modtaget behandling med et eller flere BMSL, betegnes derimod som BMSL-erfarne.

I behandlingsvejledningen blev golimumab, infliximab og vedolizumab vurderet at være ligestillede ift. klinisk effekt og sikkerhed for BMSL-naive patienter. Lægemidlerne adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab blev derimod vurderet at være ligestillede behandlingsalternativer for BMSL-erfarne patienter.

Effekt og sikkerhed

Ansøger har indsendt data fra de to kliniske, randomiserede, placebokontrollerede studier TRUE NORTH og TOUCHSTONE. Der foreligger ikke studier, der direkte sammenligner ozanimod med komparatorerne. Ansøger har derfor udarbejdet indirekte sammenlignende analyser i form af netværksmetanalyser, for de effektmål, hvor det har været muligt.

På baggrund af netværksmetanalyser kan der for effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling, mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling samt alvorlige uønskede hændelser ikke ses signifikant forskel mellem ozanimod og komparatorerne for hverken BMSL-naive eller -erfarne patienter.

For effektmålet systemisk steroidfri remission viser ozanimod bedre effekt end placebo for både BMSL-naive og -erfarne patienter (hhv. [redacted] og [redacted]). Baseret på en netværksmetaanalyse viser ozanimod derudover sammenlignelig effekt med komparatorerne, både for BMSL-naive og -erfarne patienter. Dog varierer definitionen af effektmålet systemisk steroidfri remission i så stor grad mellem TRUE NORTH-studiet og de øvrige studier, at Medicinrådet lægger mest vægt på sammenligningen mellem ozanimod og placebo.

Ozanimod viser bedre effekt end placebo ift. livskvalitet, målt på SF-36 PCS og EQ-5D VAS ved både induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling. For EQ-5D-5L viser



ozanimod bedre effekt end placebo efter induktionsbehandling, mens der ikke ses forskel mellem ozanimod og placebo ved vedligeholdelsesbehandling. Grundet for stor heterogenitet i rapporteringen af livskvalitetsdata mellem de kliniske studier, var det ikke muligt at foretage sammenlignende analyser for effektmålet.

De sammenlignende analyser er behæftet med en stor grad af usikkerhed, idet der generelt kun er inkluderet få studier i analyserne. Derudover er der en række forhold i de inkluderede studier, som generelt medfører heterogenitet i de sammenlignende analyser. Disse omhandler forskelle i definitionerne af BMSL-naive og -erfarne patienter samt forskelle i studiedesign, opfølgningstider og placeborespons mellem studierne.

For ozanimod er der rapporteret øget risiko for en række bivirkninger såsom ændringer i hjertefrekvens, hypertension, forhøjede leverenzymmer og herpes infektioner. Derudover er der ved behandling med ozanimod en potentiel risiko for PML og kutane neoplasmer. Risikoen for alvorlige, langsigtede bivirkninger ved behandling med ozanimod er endnu ikke belyst i tilstrækkelig grad. Risikoen for bivirkninger er i større grad belyst for fingolimod, som ligeledes er en sphingosine 1-phosphate receptor modulator. Ved behandling med fingolimod er der rapporteret en række bivirkninger, herunder forskellige kræftformer (hudkræft, malignt melanom inkl. pladecellekarcinom og merkelcellekarcinom, lymfom, Kaposi sarkom), PML og herpes infektioner. Medicinrådet vurderer, at der er en risiko for, at der kan være en sammenlignelig klasseeffekt for ozanimod og fingolimod. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at bivirkningsprofilen for ozanimod kan være mere alvorlig end for de øvrige lægemidler, som er ligestillede i Medicinrådets behandlingsvejledning.

Medicinrådet bemærker derudover, at ozanimod er kontraindiceret til behandling af kvinder, som er gravide eller ikke anvender sikker kontraception. Forud for behandling med ozanimod skal der foretages EKG, og patienter, der ikke har immunitet overfor varicella zoster-virus, anbefales at blive vaccineret mod herpes zoster. Medicinrådet vurderer endvidere, at der under behandling med ozanimod kan være behov for regelmæssige undersøgelser ift. hudkræft. Medicinrådet vurderer, at disse forhold kan betyde, at behandling med ozanimod ikke kan tilbydes til alle patienter, hvor behandlingen ellers kunne være relevant.

Ozanimod administreres som en oral kapsel i lighed med tofacitinib, mens de øvrige lægemidler administreres enten som en subkutan injektion (adalimumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab) eller som en intravenøs infusion (infliximab og vedolizumab). Ozanimod kan derfor være et mere bekvemt behandlingsalternativ for nogle patienter.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af ozanimod til behandling af moderat til svær colitis ulcerosa.

Da Medicinrådet vurderer, at der ikke er signifikant forskel mellem ozanimod og komparatorerne på en række effektmål, er der udført en omkostningsminimeringsanalyse. Analysen tager udgangspunkt i lægemiddel-, hospitals- og patientomkostninger forbundet med induktion og vedligehold af behandling med ozanimod og



komparatorerne. Herunder er omkostninger til bivirkninger også inkluderet. Analysen tager udgangspunkt i antagelser fremført af ansøger, kliniske data samt data angivet i de inkluderede interventioners produktresuméer.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af ozanimod til BMSL-naive patienter er ca. [REDACTED] DKK over en periode på 1,5 år. Yderligere viser resultatet, at meromkostningerne ved ibrugtagning af ozanimod til BMSL-erfarne patienter er ca. [REDACTED] DKK over en periode på 1,5 år. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1-1.

Resultaterne er særligt behæftet med usikkerhed grundet manglende viden om den fremtidige brug af ozanimod i dansk klinisk praksis. Det er især usikkerhed om den gennemsnitlige behandlingsperiode samt dosisøgning af henholdsvis ozanimod og komparatorerne, som påvirker resultatet af Medicinrådets hovedanalyse. Ved at justere behandlingsperioden til 1 år ses en meromkostning ved ibrugtagning af ozanimod til BMSL-naive patienter på ca. [REDACTED] DKK, imens en tilsvarende justering ved ibrugtagning af ozanimod til BMSL-erfarne patienter medfører meromkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Når behandlingsperioden justeres til 2 år ses tilsvarende meromkostninger på ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK for henholdsvis BMSL-naive og BMSL-erfarne patienter. De forskellige scenarier omhandlende dosisøgninger påvirker resultatet i varierende grad, og resulterer i meromkostninger fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK på tværs af de BMSL-naive og -erfarne patienter.

Derudover er resultaterne behæftet med usikkerheder grundet manglende evidens, der belyser eventuelle langsigtede bivirkninger ved behandling med ozanimod. Der er derfor ikke taget højde for dette i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Ozanimod	Komparator	Forskel
Ibrugtagning til BMSL-naive patienter:			
Totale omkostninger	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK
Ibrugtagning til BMSL-erfarne patienter:			
Totale omkostninger	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger ved BMSL-naive patienter:		Beregnet med AIP: 29.483 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	
Forskel i omkostninger ved BMSL-erfarne patienter:		Beregnet med AIP: 102.583 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Colitis ulcerosa	11
1.3	Ozanimod	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	TRUE NORTH	17
2.2.2	TOUCHSTONE	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	22
2.3.1	Population	25
2.3.2	Intervention	26
2.3.3	Komparator	26
2.3.4	Effektmål	27
2.4	Sammenligning af effekt	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	28
2.4.2	Oversigt over resultater	37
2.4.3	Klinisk remission efter induktionsbehandling	38
2.4.4	Systemisk steroidfri remission	41
2.4.5	Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling	42
2.4.6	Livskvalitet	48
2.4.6.1	SF-36	48
2.4.6.2	Euro Quality of Life 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L)	51
2.4.6.3	EQ-5D-5L Visual Analog Scale (EQ-5D-5L VAS)	52
2.5	Sammenligning af sikkerhed	53
2.5.1	Alvorlige uønskede hændelser	54
2.5.2	Gennemgang af sikkerhedsprofilerne	58
2.6	Andre overvejelser	64
2.7	Øvrige forhold	64
2.7.1	Kriterier for dosisreduktion og seponering	64
2.8	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	64
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	65
3.1	Analyseperspektiv	65
3.2	Model	66
3.3	Omkostninger	66
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	66
3.3.2	Bivirkningsomkostninger	70
3.3.3	Patientomkostninger	72



3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	73
3.5	Resultater.....	73
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	73
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	74
4.	Budgetkonsekvenser.....	76
5.	Diskussion	76
6.	Bilag	78
6.1	Studiekarakteristik for de kliniske studier	79
6.2	Baselinekarakteristik for de kliniske studier	85
6.3	NMA resultater for kortikosteroidfri remission	89
6.4	Bivirkningsprofiler for ozanimod og fingolimod	93
7.	Referencer.....	95
8.	Sammensætning af fagudvalg	99
9.	Versionslog.....	101

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 99.



Begreber og forkortelser

ADA:	Adalimumab
AIP:	Apotekets indkøbspris
ALAT:	Alaninaminotransferase
BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
DSGH:	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
EKG:	Elektrokardiogram
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>Euro Quality of Life 5-dimension 5-Level</i>
GGT:	Gamma-glutamyltransferase
GOL:	Golimumab
HR:	<i>Hazard ratio</i>
I.v.	Intravenøs
IFX:	Infliximab
IQR:	<i>Interquartile range</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MCS:	<i>Mental component score</i>
OLE:	<i>Open-label extension</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OZA:	Ozanimod
PBO:	Placebo
PCS:	<i>Physical component score</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



PML:	Progressiv multifokal leukoencefalopati
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
S.c.	Subkutan
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAIP:	Sygehusapotekets indkøbspris
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SOC:	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
S1P:	Sphingosine 1-phosphate
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse events</i>
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>
UC:	Colitis ulcerosa
ULN:	Øvre grænse for normalt niveau (<i>upper limit of normal</i>)
UST:	Ustekinumab
VAS:	<i>Visual analog scale</i>
VEDO:	Vedolizumab



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ozanimod til behandling af patienter med moderat til svær colitis ulcerosa.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

Bristol Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. november 2021.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmlidelser og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en kronisk, inflammatorisk tarmsygdom karakteriseret ved konfluerende inflammation i ende-og tyktarmens slimhinde [1]. Inflammationen fører til sårdannelse i slimhinden og involverer altid endetarmen og oftest den nedre del af tyktarmen men kan involvere hele tyktarmen. De mest almindelige symptomer ved colitis ulcerosa er blodig og pusholdig diarré, mavesmerter (ofte i relation til afføring) og almen sygdomsfornemmelse [2,3]. Colitis ulcerosa kan også medføre symptomer i organer udenfor tarmen, i særdeleshed fra led, lever, øjne og hud (såkaldte ekstraintestinale manifestationer) og kan ledsages af komplikationer som knogleskørhed, nyresten og anæmi [4]. Sygdommen kan sætte betydelige begrænsninger for patienternes daglige liv og kan medføre reduceret livskvalitet, angst og social isolation [5,6].

Colitis ulcerosa er en livsvarig sygdom med skiftende perioder af sygdomsaktivitet og remission (hvor sygdommen er i ro) [3]. Sygdommen betegnes som værende i remission ved ophør af symptomer og heling af slimhinden, påvist ved endoskopi [2].

Colitis ulcerosa debuterer hyppigst omkring 20-35-årsalderen men kan debutere i tidlig barnealder og hos ældre. Antallet af patienter med colitis ulcerosa i Danmark blev i 2013 anslået til 35.200, og incidensen var ca. 18,6 pr. 100.000 [1]. Incidensen i Danmark er let stigende og blandt de højeste i verden [1,7].

En eventuel aktivitet i sygdommen kan klassificeres som mild, moderat eller svær. I beskrivelsen af sygdommen er udbredelsen også af betydning [2,3]. Der anvendes forskellige indices til at beskrive sygdomsaktiviteten i forbindelse med klinisk kontrollerede undersøgelser, inkl. Mayo score (baseret på symptomer og endoskopi) især til voksne og PUCAI (baseret alene på symptomer) til børn/unge [2,3].



1.3 Ozanimod

Ozanimod er en sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator, som binder med høj affinitet til S1P receptor-subtyperne 1 og 5. Herved reducerer ozanimod mængden af lymfocytter, der kan migrere ind i tarmslimhinden, hvorved inflammationen i tarmen mindskes. Ozanimods præcise virkningsmekanisme ift. behandling af colitis ulcerosa er dog ukendt. For patienter, hvor konventionel behandling svigter, anvendes i dansk klinisk praksis lægemidler, der hæmmer hhv. TNF α (adalimumab, infliximab, golimumab), interleukin 12/23 (ustekinumab), α 4 β 7 (vedolizumab) og januskinase (tofacitinib). Den molekylære virkningsmekanisme er derfor anderledes for ozanimod end for øvrige lægemidler til colitis ulcerosa.

Ozanimod med handelsnavnet Zeposia fik den første markedsføringstilladelse af EMA i 2020 og er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkeligt respons, mistet respons eller var intolerant over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel [8].

Ozanimod er også godkendt til behandling af attakvis multipel sklerose og er tidligere blevet vurderet af Medicinrådet ift. denne sygdom. Medicinrådet har anbefalet ozanimod til patienter med attakvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet men ikke til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet.

Ozanimod administreres peroralt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af ozanimod er 0,92 mg én gang dagligt. For at mindske risikoen for forstyrrelser i hjerterytmen skal behandlingen i den første uge indledes med et dosiseskaleringsprogram, som er vist i Tabel 1-1.

Tabel 1-1. Eskalation af dosis for ozanimod

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

1.4 Nuværende behandling

Der findes ikke lægemidler, som helbreder patienter med colitis ulcerosa. Førstevalgs medicinsk behandling ved colitis ulcerosa er 5-aminosalicylsyre, der anvendes både ved aktiv sygdom og som recidivprofylakse. Ved manglende effekt suppleres oftest med kortikosteroider og som vedligeholdelsesterapi med immunsuppressiv behandling (azathioprin eller 6-mercaptopurin). Ved manglende effekt af denne behandling ved aktiv



sygdom, eller hvis sygdommen recidiverer trods immunsuppressiv behandling, og hvis kirurgi ikke er at foretrække, kan behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) iværksættes efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis (DSGH) retningslinjer [9]. Se desuden ECCO guidelines for medicinsk behandling af colitis ulcerosa [10].

Målet med behandlingen af colitis ulcerosa er at inducere klinisk remission og dernæst at fastholde remission uden brug af kortikosteroider. Da langvarig behandling med kortikosteroider er forbundet med væsentlige bivirkninger, er det ligeledes et mål at mindske patienternes brug heraf.

Hvis sygdommen er i langvarig remission, kan man forsøge at ophøre behandling med BMSL, følge tilstanden og revurdere behov for at genoptage behandlingen [9]. Hos cirka en tredjedel af patienterne aftager effekten af behandlingen (sekundært tab af respons), og her kan dosis øges, eller intervallerne mellem behandling afkortes. Ved ophør af behandlingseffekt kan patienterne i 25-35 % af tilfældene opnå en effekt ved at skifte behandling til et andet BMSL. Ved manglende respons må behandlingen med et BMSL ophøre, og kirurgi kan anbefales [9]. Medicinrådet offentliggjorde i 2021 en behandlingsvejledning for colitis ulcerosa, hvor den kliniske effekt og sikkerhed for lægemidlerne adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab og vedolizumab blev vurderet for hhv. BMSL-naive og -erfarne patienter.

Patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som udelukkende har modtaget konventionel medicinsk behandling, der omfatter behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin, betegnes som naive ift. behandling med BMSL. Patienter, som tidligere har modtaget behandling med et eller flere BMSL, betegnes derimod som BMSL-erfarne.

I behandlingsvejledningen blev en række lægemidler vurderet at være ligestillede ift. klinisk effekt og sikkerhed, se Tabel 1-2.

Tabel 1-2. Oversigt over lægemidler, der i Medicinrådets behandlingsvejledning er ligestillede til behandling af hhv. BMSL-naive og BMSL-erfarne patienter

BMSL-naive patienter		BMSL-erfarne patienter	
Golimumab	Induktionsdosis: s.c. 200 mg uge 0, s.c. 100 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: s.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.	Adalimumab	Induktionsdosis: s.c. 160 mg uge 0, s.c. 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: s.c. 40 mg hver 2. uge.
Infliximab	Induktionsdosis: i.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: i.v. 5 mg/kg hver 8. uge.	Golimumab	Induktionsdosis: s.c. 200 mg uge 0, 100 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: s.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.



BMSL-naive patienter		BMSL-erfarne patienter	
Vedolizumab (i.v.)	Induktionsdosis: i.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: i.v. 300 mg hver 8. uge.	Infliximab	Induktionsdosis: i.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: i.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
Vedolizumab (s.c.)	Induktionsbehandling: i.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: s.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.	Ustekinumab	Induktionsdosis: i.v. 260 mg (≤ 55 kg); i.v. 390 mg (55-85 kg) og i.v. 520 mg (≥ 85 kg). Vedligeholdelsesdosis: s.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.
		Vedolizumab (i.v.)	Induktionsdosis: i.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: i.v. 300 mg hver 8. uge.
		Vedolizumab (s.c.)	Induktionsbehandling: i.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: s.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har den 21. oktober 2020 udført en systematisk litteratursøgning. Litteratursøgningen havde til formål at identificere og udvælge relevante studier til sammenligningen mellem ozanimod og de lægemidler, der er ligestillet til enten BMSL-naive eller -erfarne patienter i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende colitis ulcerosa (adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab).

Litteratursøgningen identificerede 22 publikationer. Ansøger har efter ønske fra Medicinrådet inkluderet yderligere tre artikler [11–13], som rapporterer data for adalimumab hos BMSL-naive patienter. De i alt 25 publikationer fordeler sig over 17 kliniske studier, som er præsenteret i Tabel 2-1.

Størstedelen af studierne sammenligner lægemidlerne med placebo, men der blev identificeret et sammenlignende studie mellem vedolizumab og adalimumab [13].

Medicinrådet finder litteratursøgningen tilfredsstillende.



2.2 Kliniske studier

I dette afsnit fremgår det, hvilke studier virksomheden har identificeret i sin litteratursøgning som dokumentation for effekt og sikkerhed af ozanimod og komparatorerne. Studierne opsummeres kort i Tabel 2-1, mens yderligere informationer kan ses i bilag 6.1.

Tabel 2-1. Studier, som anvendes til at vurdere ozanimod vs. komparatorerne

Ozanimod	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Ustekinumab	Vedolizumab
TRUE NORTH [14]	ULTRA 1 [15]	PURSUIT-SC [16]	ACT 1 [17]	UNIFI [18]	GEMINI 1 [19]
TOUCHSTONE [20]	ULTRA 2 [21]	PURSUIT-M [22]	ACT 2 [17]		VISIBLE 1 [23]
	Suzuki et al., 2014 [11]	PURSUIT-J [24]	Jiang et al., 2015 [25]		Motoya et al., 2019 [26]
	VARSAITY [13]		Kobayashi et al., 2016 [27]		VARSAITY [13]

Ansøger har oplyst, at et igangværende fase 3 studie [NCT03915769] har til formål at undersøge dosis respons, klinisk effekt og sikkerhed blandt japanske patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, der bliver behandlet med ozanimod 0,46 mg eller 0,92 mg dagligt.

Ansøger har derudover indsendt data, som ikke kan indgå i de sammenlignende analyser (Tabel 2-2). Medicinrådet har medtaget disse i vurderingerne af effektmålene, hvor relevant.

Tabel 2-2. Indsendt materiale, som ikke indgår i de sammenlignende analyser

Studienavn [NCT-nummer]	Type	Beskrivelse af data
TOUCHSTONE OLE [NCT02531126] [28]	Publiceret artikel	Evaluering af klinisk effekt og sikkerhed på baggrund af TOUCHSTONE OLE-studiet
Afsari et al., 2021	Poster præsentation	Evaluering af sikkerhed ifm. graviditet ved behandling af colitis ulcerosa, Crohns sygdom og multipel sklerose



Studienavn [NCT-nummer]	Type	Beskrivelse af data
D'Haens et al., 2021 [29]	Powerpoint præsentation	Evaluering af sikkerhed på baggrund af pooled fase 2, 3 og OLE data
Selmaj et al., 2021 [30]	Publiceret artikel	Evaluering af sikkerhed på baggrund af poolede fase 3 studiedata ved behandling af multipel sklerose
Danese et al., 2021	Powerpoint præsentation	Evaluering af klinisk effekt og sikkerhed på baggrund af pooled fase 2 og 3 data
Rieder et al, 2021 [31]	Konferenceabstrakt	Evaluering af forekomsten af infektion på baggrund af pooled safety analyse
Armuzzi et al., 2022	Powerpoint præsentation	Evaluering af kardial sikkerhed ved behandling af colitis ulcerosa og multipel sklerose
Siegmund et al., 2022	Powerpoint præsentation	Evaluering af klinisk respons og remission ved induktionsbehandling



2.2.1 TRUE NORTH

TRUE NORTH [14] er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Studiets primære formål var at undersøge den kliniske effekt og sikkerhed af ozanimod ved 10 og 52 uger sammenlignet med placebo.

Inkluderede patienter skulle have moderat til svær colitis ulcerosa defineret som en total Mayo score på 6-12 med en endoskopisk subscore på mindst 2, en rektal blødningsscore på mindst 1 og en afføringsfrekvensscore på mindst 1. Patienter skulle være i alderen 18-75 år og i samtidig behandling med oral aminosalicylater eller glukokortikoider (prednison \leq 20 mg pr. dag eller budesonid), eller begge skulle ske ved stabile doser mindst to uger forud for endoskopisk screening, og patienter skulle fortsætte i behandling ved samme dosis i studiets induktionsperiode. Glukokortikoid-dosen skulle nedtrappes, når patienten gik ind i vedligeholdelsesperioden. Mindst 30 dage forud for randomisering skulle patienter have dokumenteret varicella-zoster virus IgG-antistof eller komplet varicella-zoster-vaccination. Patienter, der ikke havde haft respons på induktionsbehandling med mindst to biologiske lægemidler indiceret til colitis ulcerosa, havde en klinisk relevant hjertesygdom eller havde sygdomshistorik med uveitis eller makulaødem, blev ekskluderet.

Efter en 5-ugers screeningsperiode overgik patienter til en 10-ugers induktionsbehandling. I kohorte 1 blev patienter randomiseret 2:1 til behandling med ozanimod 1 mg ozanimod hydrochlorid (svarende til 0,92 mg ozanimod) eller placebo 1 gang dagligt. Da andelen af inkluderede patienter, der tidligere havde modtaget behandling med TNF-hæmmer, nåede 30 % i kohorte 1, blev patienter med tidligere behandling allokeret til kohorte 2, hvor patienterne modtog open label ozanimod i samme dosis (0,92 mg/dag). Patienter, der ikke tidligere havde modtaget behandling med TNF-hæmmere, blev fortsat randomiseret til kohorte 1, indtil inklusionen var afsluttet. Herefter blev patienter uden tidligere behandling med TNF-hæmmer allokeret til kohorte 2. I kohorte 2 blev andelen af patienter, der tidligere havde modtaget behandling med TNF-hæmmer, låst ved 50 %. En 7-dages optitreringsperiode som skitseret i Tabel 1-1 blev anvendt for at minimere risikoen for bradykardi.

Patienter i behandling med ozanimod, der opnåede klinisk respons (defineret som reduktion i total Mayo score på \geq 3 point og \geq 30 % fra baseline eller i 3-komponent Mayo score på \geq 2 og \geq 35 % fra baseline, samt en reduktion i rektal blødningsscore på \geq 1 point eller en absolut rektal blødningssubscore på \leq 1 point) ved uge 10, kunne overgå til re-randomisering 1:1 til enten ozanimod eller placebo indtil uge 52 (vedligeholdelsesbehandling). Patienter, der ved uge 10 opnåede klinisk respons ved behandling med placebo, fortsatte vedligeholdelsesbehandling med placebo. Patienter, der ikke opnåede klinisk respons ved uge 10, kunne overgå til et open-label extension (OLE) studie. Patienter, der modtog vedligeholdelsesbehandling, kunne overgå til OLE-studiet ved uge 52 eller ved tilbagefald (defineret som en partiel Mayo score på \geq 4 point eller en \geq 2 point stigning fra uge 10 samt en endoskopisubscore \geq 2 point.)



Studiets primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede klinisk remission ved uge 10 og uge 52. Øvrige effektmål var bl.a. klinisk respons, endoskopisk forbedring og sikkerhed.

Table 2-3. Baseline characteristics for patients in TRUE NORTH-study

	Kohorte 1		Kohorte 2
	Placebo (n = 216)	Ozanimod (n = 429)	Ozanimod (n = 367)
Mænd, n (%)	143 (66,2)	245 (57,1)	214 (58,3)
Alder, år	41,9 ± 13,6	41,4 ± 13,5	42,1 ± 13,7
BMI	25,1 ± 4,5	25,4 ± 5,5	25,9 ± 5,8
Sygdomsvarighed, år	6,8 ± 7,0	6,9 ± 6,6	7,9 ± 7,4
Sygdomsudbredelse, n (%)			
Venstre side af tarm	134 (62,0)	268 (62,5)	237 (64,6)
Ekstensivt	82 (38,0)	161 (37,5)	130 (35,4)
Mayo score			
Total score	8,9 ± 1,4	8,9 ± 1,5	9,1 ± 1,5
3 komponent score	6,6 ± 1,2	6,6 ± 1,2	6,8 ± 1,3
Fækalt calprotectin, µg/g			
Median (IQR)	1350 (345–3075)	1080 (399–2532)	1260 (421–2881)
C-reaktivt protein, mg/L			
Median (IQR)	5,0 (2,0–12,0)	4,0 (1,0–9,0)	5,0 (2,0–11,0)
Samtidig behandling, n (%)			
Systemisk glukokortikosteroid	70 (32,4)	119 (27,7)	124 (33,8)
Budesonid	13 (6,0)	19 (4,4)	23 (6,3)



	Kohorte 1		Kohorte 2
	Placebo	Ozanimod	Ozanimod
	(n = 216)	(n = 429)	(n = 367)
Oral aminosalicylat	182 (84,3)	374 (87,2)	315 (85,8)
Tidligere behandling			
Glukokortikosteroid, n %	162 (75,0)	322 (75,1)	286 (77,9)
Immunmodulator, n %	93 (43,1)	174 (40,6)	166 (45,2)
Oral aminosalicylat, n %	210 (97,2)	418 (97,4)	362 (98,6)
Vedolizumab, n %	38 (17,6)	71 (16,6)	93 (25,3)
Tofacitinib, n %	4 (1,9)	3 (0,7)	13 (3,5)
TNF-hæmmer, n % [‡]	65 (30,1)	130 (30,3)	159 (43,3)
Havde et primært non-respons, n/totalt n (%)	21/65 (32)	49/130 (38)	60/159 (38)
Havde et sekundært non-respons, n/totalt n (%)	42/65 (65)	84/130 (65)	109/159 (69)
Modtog samtidig behandling med vedolizumab, n/totalt n (%)	29/65 (45)	62/130 (48)	88/159 (55)

Værdier er opgjort som gennemsnitlige værdier \pm SD, med mindre andet er angivet. Baselinekarakteristikken omfatter alle patienter, der blev randomiseret til behandling og modtog mindst én behandling med enten ozanimod eller placebo. [‡] Procentsatsen er baseret på subgruppen af patienter, der havde modtaget behandling med en TNH-hæmmer.

2.2.2 TOUCHSTONE

TOUCHSTONE [20] er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie. Inkluderede patienter skulle have moderat til svær colitis ulcerosa defineret som en Mayo score på 6-12 og en endoskopisk subscore på 2 eller 3, og være i alderen 18-75 år. Samtidig behandling med oral aminosalicylater eller prednison (\leq 30 mg pr. dag) skulle ske ved stabile doser. Patienter skulle ophøre evt. samtidig behandling med biologiske lægemidler eller azathioprin, mercaptopurin eller methotrexat hhv. 5 halveringstider før inklusion i studiet og 4 uger før deres endoskopiske screening. For at minimere risikoen for infektion, skulle patienter have dokumenteret varicella-zoster virus IgG-antistof eller komplet varicella-zoster-vaccination.



Patienterne blev randomiseret (1:1:1) til enten ozanimod 0,46 mg (n = 65), ozanimod 0,92 mg (n = 67) eller placebo (n = 65). Studiets primære endemål var at undersøge den kliniske effekt og sikkerhed af ozanimod ved 8 og 32 uger sammenlignet med placebo. Patienter kunne overgå til OLE-studiet, hvis de gennemførte induktionsbehandlingen men ikke havde klinisk respons ved uge 8, oplevede relaps under vedligeholdelsesbehandlingen, eller hvis de gennemførte vedligeholdelsesbehandlingen. TOUCHSTONE OLE blev afsluttet i 2019, hvor der for alle aktive patienter forelå en opfølgningstid på mindst fire år. Studiets primære effektmål var klinisk remission ved uge 8, mens øvrige effektmål var klinisk respons og mukosal heling ved uge 8 og uge 32 samt sikkerhed. Uønskede hændelser blev registreret i perioden mellem første dosis i induktionsperioden og sidste opfølgningstidspunkt, som lå 80-100 dage efter sidste dosis.

Tabel 2-4. Baselinekarakteristik for patienter i TOUCHSTONE-studiet

	Placebo (n = 65)	Ozanimod, 0,5 mg (n = 65)	Ozanimod 1,0 mg (n = 67)
Mænd, n (%)	35 (54)	32 (49)	48 (72)
Alder, år	41,9 ± 12,3	38,8 ± 12,1	41,8 ± 11,0
Kaukasisk etnicitet, n (%)	61 (94)	59 (91)	62 (93)
Vægt, kg	72,6 ± 14,9	72,3 ± 16,9	77,4 ± 16,3
Nuværende ryger, n (%)	3 (5)	4 (6)	4 (6)
Alder ved diagnose, år	35,8 ± 13,0	33,1 ± 11,3	35,2 ± 12,1
Sygdomsvarighed, år	6,1 ± 5,5	5,9 ± 5,4	6,7 ± 6,8
Mayo klinisk score	8,6 ± 1,5	8,3 ± 1,5	8,5 ± 1,6
Partiel Mayo klinisk score	6,1 ± 1,3	5,8 ± 1,3	6,0 ± 1,3
C-reaktivt protein, mg/L			
Median (range)	4,9 (0,20–141,4)	3,9 (0,10–131,2)	4,3 (0,10–82,5)
Fækalt calprotectin, µg/g			
Median (range)	1272 (30–8380)	1477 (66–11108)	1238 (10–10511)
Lactoferrin, µg/g			



	Placebo (n = 65)	Ozanimod, 0,5 mg (n = 65)	Ozanimod 1,0 mg (n = 67)
Median (range)	29,0 (1,4–1049)	30,6 (1,4–483)	29,9 (1,4–586)
Hæmoglobin, g/L	123,7 ± 20,1	119,7 ± 20,5	126,0 ± 20,7
Sygdomsudbredelse, n (%)			
Venstre side af tarmen	41 (63)	41 (63)	41 (61)
Ekstensivt	24 (37)	24 (37)	26 (39)
Samtidig behandling, n (%)			
Glukokortikoid	24 (37)	22 (34)	27 (40)
Aminosalicylate	57 (88)	53 (82)	53 (79)
Tidligere behandling, n (%)			
Immunsuppressive lægemidler [§]	17 (26)	24 (37)	22 (33)
TNF-antagonist	10 (15)	13 (20)	13 (19)

Værdier er opgjort som gennemsnitlige værdier ± SD, med mindre andet er angivet. Baselinekarakteristikken omfatter alle patienter, der blev randomiseret til behandling og modtog mindst én behandling med enten ozanimod eller placebo. [§]Immunsuppressive lægemidler inkluderer azathioprin, methotrexat og mercaptopurin.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	BMSL-naive og -erfarne voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa.	Medicinrådet finder opdelingen af patienter relevant ift. dansk klinisk praksis og accepterer ansøgers tilgang.	BMSL-naive og -erfarne voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa.
Intervention	Ozanimod 0.92 mg/dag. P.o. behandling, hvor dosis optrappes: <ul style="list-style-type: none">Dag 1-4: ozanimod 0,23 mg/dagDag 5-7: ozanimod 0,46 mg/dag Dag 8 og herefter: ozanimod 0,92 mg/dag.	Ingen bemærkninger.	Ozanimod 0.92 mg/dag. P.o. behandling, hvor dosis optrappes: <ul style="list-style-type: none">Dag 1-4: ozanimod 0,23 mg/dagDag 5-7: ozanimod 0,46 mg/dag Dag 8 og herefter: ozanimod 0,92 mg/dag.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	<p>For BMSL-naive patienter:</p> <p>Golimumab: S.c. 200 mg uge 0, s.c. 100 mg uge 2. Herefter s.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.</p> <p>Infliximab: i.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter i.v. 5 mg/kg hver 8. uge.</p> <p>Vedolizumab: For i.v. behandling: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6, herefter i.v. 300 mg hver 8. uge. For subkutan behandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2, herefter s.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.</p> <p>For BMSL-erfarne patienter:</p> <p>Adalimumab: S.c. 160 mg uge 0, s.c. 80 mg uge 2, herefter s.c. 40 mg hver 2. uge.</p> <p>Ustekinumab: I.v. 260 mg (≤ 55 kg); i.v. 390 mg (55-85 kg) og i.v. 520 mg (≥ 85 kg). Herefter s.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.</p> <p>Herudover golimumab, infliximab og vedolizumab i dosis som nævnt ovenfor.</p>	<p>Medicinerådet ønsker at sammenligne effekt og sikkerhed for ozanimod med de lægemidler, der er ligestillet som førstelinjebehandling i Medicinerådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa. Ligeledes ønsker Medicinerådet at basere sammenligningen på de dosis, der er anvendt i Medicinerådets behandlingsvejledning.</p> <p>Medicinerådet accepterer komparatorerne.</p>	<p>For BMSL-naive patienter:</p> <p>Infliximab: i.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter i.v. 5 mg/kg hver 8. uge.</p> <p>For BMSL-erfarne patienter:</p> <p>Adalimumab: S.c. 160 mg uge 0, s.c. 80 mg uge 2, herefter s.c. 40 mg hver 2. uge.</p>



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<p>Effekt mål</p> <p>Ansøger har foretaget en netværksmetaanalyse på følgende effektmål:</p> <p>Klinisk remission, klinisk respons, mukosal heling samt uønskede hændelser. Effektmålene er undersøgt efter induktionsbehandling og ved vedligeholdelsesbehandling. Endvidere er uønskede hændelser undersøgt for den samlede studieperiode.</p> <p>Derudover har ansøger indsendt data for ozanimod sammenlignet med placebo for effektmålene systemisk steroidfri remission og livskvalitet (SF-36 og EQ-5D VAS)</p>	<p>Medicinerådet ønsker at vurdere ozanimod baseret på de effektmål, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinerådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa, dvs.:</p> <ul style="list-style-type: none">• Klinisk remission efter induktionsbehandling• Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling• Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling• Livskvalitet (efter induktionsbehandling samt ved vedligeholdelsesbehandling)• Uønskede hændelser (længst mulig opfølgningstid) <p>De valgte effektmål er anerkendte effektmål til vurderingen af sygdomsaktivitet i studier vedr. colitis ulcerosa. Opfølgningstidspunkterne for effektmålene er valgt således at de afspejler effekt både efter induktionsperioden samt i vedligeholdelsesperioden. På denne baggrund har Medicinerådet baseret vurderingen af ozanimod på disse effektmål.</p>	<p>Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i, at effekt og sikkerhed af lægemidlerne er sammenlignelige, baseret på gennemgangen af de beskrevne effektmål.</p>

2.3.1 Population

Populationen består af voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa defineret ved en Mayo score mellem 6 og 12 og en endoskopisk subscore ≥ 2 .

Studiepopulation kan opdeles i to grupper: BMSL-naive og -erfarne patienter.

1. BMSL-naive patienter, defineret som patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med et BMSL.
2. BMSL-erfarne patienter, defineret som patienter, der tidligere har modtaget BMSL-behandling.

I de inkluderede studier varierer definitionen af BMSL-naive og -erfarne patienter dog. Nogle studier definerer naive patienter som patienter, der ikke tidligere har modtaget BMSL-behandling, mens andre studier definerer det som patienter, der ikke tidligere har fejlet på BMSL-behandling.

Ligeledes definerer nogle studier BMSL-erfarne patienter som patienter, der tidligere har modtaget BMSL-behandling, mens andre studier definerer det som patienter, der tidligere har fejlet, dvs. har været intolerante overfor eller ikke har opnået respons på et BMSL.

For at mindske heterogeniteten mellem studierne har ansøger i analyserne af BMSL-erfarne patienter primært anvendt data rapporteret for patienter, der har fejlet på tidligere BMSL-behandling. En oversigt over definitionerne, som er anvendt i de kliniske studier, er angivet i tabel N-4 i ansøgers appendiks.

Baselinekarakteristik for de kliniske studier er angivet i bilag 6.2.

I den sundhedsøkonomiske analyse er inkluderet meget få patientkarakteristika, og patienter i de inkluderede studier varierer derfor ikke betydeligt fra den modulerede population i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af population

Ansøger har så vidt muligt opdelt deres analyser og resultater i de to overordnede populationer, BMSL-naive og -erfarne patienter. Medicinrådet er enig i denne opdeling og vil behandle de to populationer adskilt gennem den kliniske og sundhedsøkonomiske vurdering.

Definitionen af naive og erfarne patienter varierer dog mellem de kliniske studier, ligesom definitionen af BMSL-behandling varierer. I tidligere kliniske studier vurderes populationen typisk ift. tidligere behandling med anti-TNF, mens nyere studier også inkluderer information om, hvorvidt patienterne har modtaget nyere biologiske lægemidler, hvilket typisk vil sige vedolizumab og ustekinumab. Medicinrådet kan ikke vurdere, i hvor stor grad forskellene i definitionen af naive, erfarne og BMSL vil have betydning for sammenligningen mellem lægemidlerne.

I de kliniske studier varierer sygdomsvarigheden, kønssammensætningen og andelen af BMSL-erfarne. Ligeledes varierer andelen af patienter, der modtager samtidig behandling. Medicinrådet vurderer dog, at patientpopulationerne i de inkluderede

studier overordnet set er sammenlignelige og i overensstemmelse med den danske patientpopulation.

2.3.2 Intervention

Interventionen er S1P receptor modulatoren ozanimod. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af ozanimod er 0,92 mg oralt én gang dagligt. Behandlingen skal i den første uge indledes med et dosiseskaleringsprogram (se Tabel 1-1).

I TRUE NORTH-studiet indgår alene doseringen på 0,92 mg ozanimod dagligt, mens der i TOUCHSTONE-studiet indgår to forskellige doseringer, 0,46 mg eller 0,92 mg ozanimod dagligt. I de indirekte sammenligninger med komparatorerne indgår dog alene den godkendte dosis på 0,92 mg dagligt.

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse gøres der brug af dosering i overensstemmelse med én uges optitrering og den EMA-godkendte dosering, hvorved patienter modtager en dosis på 0,23 mg dagligt i de første fire dage, 0,46 mg dagligt de efterfølgende tre dage og 0,92 mg derefter, jf. Tabel 1-1. Denne dosering er brugt både for BMSL-naive og BMSL-erfarne patienter.

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil den EMA-godkendte dosering på 0,92 mg én gang dagligt efter én uges optitrering blive anvendt. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg af intervention og dosering.

2.3.3 Komparator

Ansøger anvender golimumab, infliximab og vedolizumab som komparatorer til BMSL-naive patienter, mens adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab er anvendt som komparatorer til BMSL-erfarne patienter. I Medicinrådets behandlingsvejledning er disse lægemidler ligestillede alternativer til hhv. BMSL-naive og -erfarne patienter.

Ansøger anvender kun studier, hvori følgende doseringer er undersøgt:

- Adalimumab: Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, s.c. 80 mg uge 2.
Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
- Golimumab: Induktionsdosis: S.c. 200 mg uge 0, s.c. 100 mg uge 2.
Vedligeholdelsesdosis: S.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.
- Infliximab: Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
- Ustekinumab: Induktionsdosis: I.v. 260 mg (≤ 55 kg); i.v. 390 mg (55-85 kg) og i.v. 520 mg (≥ 85 kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.
- Vedolizumab:
I.v.: Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg

hver 8. uge.

S.c.: Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.

Ansøger har i den sundhedsøkonomiske analyse gjort brug af ovenstående doseringer for komparatorer, hvilket stemmer overens med anbefalede doseringer i de respektive produktresuméer og dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering af komparator

Da de valgte komparatorer er i overensstemmelse med ligestillingerne og doseringerne i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. colitis ulcerosa, accepterer Medicinrådet ansøgers valg af komparatorer og doseringer.

Medicinrådet vurderer, at de anvendte doseringer af relevante komparatorer i den sundhedsøkonomiske analyse er retvisende.

I dansk klinisk praksis anvendes der for alle lægemidler med enten s.c. eller i.v. doseringsform intervalforkortelse og dosisøgning ved manglende effekt eller faldende respons, og dosis følger dermed ændringerne i sygdomsbilledet.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har inkluderet data for følgende effektmål i vurderingen af ozanimod:

- Klinisk effekt:
 - Klinisk remission (uge 10 og 52)
 - Klinisk respons (uge 10 og 52)
 - Systemisk steroidfri remission (uge 52)
 - Endoskopisk forbedring (uge 10 og 52)
 - Mukosal heling (uge 10 og 52)
 - Histologisk remission (uge 10 og 52)
 - Vedligeholdelse af remission (uge 52)
 - Varig klinisk remission (uge 52)
- Livskvalitet
 - 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (uge 10 og 52)
 - EQ-5D-5L (uge 10 og 52)
- Arbejdsproduktivitet (uge 10, 28, 40 og 52)
- Bivirkningsprofil
 - Uønskede hændelser (TEAEs, *Treatment Emergent Adverse Events*)
 - Alvorlige uønskede hændelser (SAE)
 - Bivirkningsprofil for ozanimod

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anser klinisk remission efter induktionsbehandling, systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling, mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, livskvalitet og sikkerhed vurderet ved SAEs samt en narrativ sammenligning af bivirkningsprofilerne som de vigtigste effektmål. Effektmålene blev tillige lagt til grund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende colitis ulcerosa [32].

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. klinisk respons, vedligeholdelse af remission, varig klinisk remission eller arbejdsproduktivitet i denne vurdering, fordi klinisk remission efter induktionsbehandling, steroidfri klinisk remission og mukosal heling anses for dækkende for evalueringen af klinisk effekt.

I de kliniske studier af ozanimod rapporteres data for effektmålene endoskopisk forbedring og mukosal heling. Endoskopisk forbedring defineres som Mayo endoskopi subscore ≤ 1 point, hvorimod mukosal heling defineres som endoskopisk forbedring plus histologisk remission, defineret som mukosal endoskopiscore ≤ 1 og Geboesscore $< 2,0$. Definitionen af endoskopisk forbedring i ozanimod-studierne svarer til definitionen af mukosal heling, som er blevet anvendt i tidligere studier. Medicinrådet vælger i denne vurdering at betegne effektmålet defineret som Mayo endoskopi subscore ≤ 1 point som mukosal heling.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Eftersom der ikke findes direkte sammenlignende studier mellem intervention og komparatorer, har ansøger valgt at lave indirekte sammenligninger i form af netværksmetaanalyser for effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling, mukosal heling (endoskopisk forbedring) ved vedligeholdelsesbehandling og alvorlige uønskede hændelser.

Medicinrådet har bedt ansøger om at foretage sammenlignende analyser mellem ozanimod og de lægemidler, der i behandlingsvejledningen for colitis ulcerosa er ligestillet som førstelinjebehandling. Ansøger har derfor foretaget netværksmetaanalyser, som er begrænsede til disse lægemidler.

I de sammenlignende analyser har ansøger anvendt en dosering på 0,92 mg dagligt for ozanimod, mens der for komparatorerne kun er anvendt doseringer som angivet i Tabel 1-2.

De inkluderede kliniske studier anvender forskellige designtyper, som i det følgende vil blive omtalt som enten treat-through eller re-randomiseret design. I studier med treat-through design modtager de forskellige behandlingsarme samme intervention gennem hele studiets forløb. Dette er i modsætning til studier med re-randomiseret design, hvor patienter re-randomiseres ift. klinisk respons efter induktionsbehandling. Forskellene i

studiedesign betyder, at data for langtidseffekt mål, dvs. effekt mål vurderet ved vedligeholdelsesbehandling, ikke kan sammenlignes direkte mellem studierne. Medicinrådet har derfor bedt ansøger om at opdele de statistiske analyser for disse effekt mål afhængigt af studierne design. Ansøger har derfor indsendt opdelte sammenlignende analyser for hhv. treat-through og re-randomiserede studier. Da der for ozanimod kun er publiceret studier med re-randomiseret design, indgår ozanimod ikke i de sammenlignende analyser af studier med treat-through design. Ansøger har dog indsendt resultater for denne analyse, idet Medicinrådet har ønsket at blive præsenteret for de tilgængelige resultater for alle komparatorerne.

For induktionsbehandlingen har ansøger begrænset netværksmetaanalyserne til kun at inkludere data, som er rapporteret for uge 6-12. Ligeledes er kun data for uge 44-60 inkluderet i netværksmetaanalyserne for vedligeholdelsesbehandling.

Af ansøgers ansøgning bilag N (*NMA additional details*) ses resultater pr. studie, som indgår i netværksmetaanalyserne.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet bemærker, at der er en række forhold i de inkluderede studier, som generelt medfører heterogenitet i de sammenlignende analyser:

- Definitionerne af BMSL-naive og -erfarne patienter varierer blandt de inkluderede studier. Dette medfører en usikkerhed i analyserne af hhv. naive og erfarne patienter, men Medicinrådet kan ikke vurdere, hvor stor betydningen af denne usikkerhed er. I Medicinrådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa er ligeledes inkluderet studier med forskellige definitioner, og Medicinrådet accepterer derfor ansøgers tilgang.
- Opfølgningstiderne for effekt målene varierer mellem studierne, men ansøgers afgrænsning ift. opfølgningstid stemmer overens med afgrænsningen foretaget i Medicinrådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers tilgang.
- De kliniske studier anvender forskellige designs, hvilket gør det vanskeligt direkte at sammenligne den kliniske effekt målt ved effekt mål opgjort ved vedligeholdelsesbehandling. Medicinrådet har bedt ansøger om at foretage sammenlignende analyser opdelt ift. studiedesign, hvilket ansøger har efterkommet. Om end opdelte analyser stadig gør det vanskeligt at sammenligne effekt på tværs af studiedesign, finder Medicinrådet, at denne metode er den mest retvisende. Metoden er ligeledes anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. colitis ulcerosa, og Medicinrådet accepterer derfor ansøgers tilgang.
- Placebo respons varierer mellem studierne, hvilket indikerer, at der er underliggende forskelle i studierne. Medicinrådet kan dog ikke vurdere, i hvor stor grad forskelle i placebo respons påvirker resultaterne for de sammenlignende analyser.

Ansøger har for de sammenlignende analyser som udgangspunkt anvendt random effects modeller for at tage hensyn til de underliggende former for heterogenitet mellem studierne. I de tilfælde, hvor netværkene inkluderer meget få studier for de inkluderede lægemidler, er dog anvendt fixed effects modeller.

En præsentation af ansøgers analysemetode for hvert effektmål samt Medicinrådets vurdering af de enkelte analyser er præsenteret i Tabel 2-6.

Tabel 2-6. Ansøgers analysemetode og Medicinrådets vurdering heraf

Effektmål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Ansøgers analysemetode	Medicinrådets vurdering
Klinisk remission efter induktionsbehandling	Naive	<p>Netværksmetaanalyse, der inkluderer data for ozanimod, golimumab, infliximab og vedolizumab.</p> <p>For ozanimod er kun inkluderet data for TRUE NORTH-studiet, da TOUCHSTONE ikke rapporterer data adskilt for hhv. naive og erfarne patienter.</p> <p>Analysen inkluderer både studier med treat-through design og re-randomiseret design og er foretaget ved brug af en random effects model.</p>	<p>Definitionen af effektmålet er konsistent mellem studierne.</p> <p>Analysen er foretaget ved opfølgningstider, der ligger forud for evt. re-randomisering i studierne, så inklusion af begge studiedesigns accepteres.</p> <p>De kliniske studier vurderes overordnet set at være tilpas sammenlignelige til at indgå i vurderingen.</p>

Effektmål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Ansøgers analysemetode	Medicinrådets vurdering
-----------	--------------------------------------------	------------------------	-------------------------

Erfarne

Netværksmetaanalyse, der inkluderer data for ozanimod, adalimumab, ustekinumab og vedolizumab.

For ozanimod er kun inkluderet data for TRUE NORTH-studiet, da TOUCHSTONE ikke rapporterer data adskilt for hhv. naive og erfarne patienter.

Analysen inkluderer både studier med treat-through-design og re-randomiseret design og er foretaget ved brug af en fixed effects model.

I analyserne af både naive og erfarne patienter er inkluderet forholdsvis få og små kliniske studier, hvilket behæfter de samlede analyser med usikkerhed. Dette afspejles i form af brede konfidensintervaller.

Medicinrådet bemærker derudover, at ansøger ikke har inkluderet data for TOUCHSTONE-studiet, som rapporterer data for klinisk remission ved induktionsbehandling. Ansøger angiver, at der for dette studie ikke findes særskilte data for hhv. naive og erfarne patienter. Medicinrådet finder, at udeladelsen af disse data fra den statistiske analyse introducerer en usikkerhed ift. den kliniske effekt af ozanimod.

Effekt mål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Ansøgers analysemetode	Medicinrådets vurdering
Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling	Naive	<p>I ozanimod studiet TRUE NORTH er effektmålet steroidfri klinisk remission efter vedligeholdelsesbehandling defineret som klinisk remission (3-komponent Mayo definition ved brug af en 7-dages scorings algoritme) efter 52 ugers behandling, hvor patienten ikke skulle have modtaget kortikosteroider i ≥ 12 uger. Definitionen varierer ift. de øvrige studier, hvor der ikke sættes lignende krav til varigheden af den steroidfri periode.</p> <p>Ansøger har derfor indsendt data fra TRUE NORTH-studiet, hvor ozanimod sammenlignes direkte med placebo. Analysen er udført på ITT-populationen, og der er anvendt non-responder imputering.</p> <p>På trods af forskellene i definitionen af effektmålet har ansøger derudover valgt at indsende resultater for en netværksmetaanalyse for hhv. naive og erfarne patienter.</p> <p>Treat-through:</p> <p>I netværksmetaanalysen er inkluderet data for adalimumab, infliximab og vedolizumab. Ansøger har valgt at medtage adalimumab-studier (Suzuki 2014 og ULTRA 2) i netværket, selvom adalimumab ikke er ligestillet med de øvrige lægemidler for BMSL-naive patienter. Ansøger argumenter valget med, at studierne direkte sammenligner adalimumab og placebo. Ved at medtage studierne skabes et sammenhængende netværk, der inkluderer både infliximab og vedolizumab, hvilket ellers ikke ville have været muligt. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p>	<p>Definitionen af systemisk steroidfri remission i TRUE NORTH afviger fra de øvrige studier, idet der i TRUE NORTH-studiet er fastsat en tidsafgrænsning på 12 uger for den steroidfri periode. Medicinrådet lægger derfor primært vægt på resultaterne for den direkte sammenligning mellem ozanimod og placebo. Dog har Medicinrådet også medtaget resultaterne for den sammenlignende analyse i vurderingen, vel vidende at analysen er konservativ ift. den estimerede effekt af ozanimod, idet TRUE NORTH-studiet har stillet mere strikse krav til længden af den steroidfri periode. Ydermere er den sammenlignende analyse behæftet med betydelig usikkerhed, idet konfidensintervallerne for effektestimaterne er meget store.</p>

Effektmål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Ansøgers analysemetode	Medicinerådets vurdering
		<p>Re-randomiseret:</p> <p>I netværksmetaanalysen er inkluderet data for ozanimod, adalimumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p> <hr/> <p>Erfarne</p> <p>Treat-through:</p> <p>Netværksmetaanalyse, der inkluderer data for adalimumab og vedolizumab. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p> <hr/> <p>Re-randomiseret:</p> <p>Netværksmetaanalyse, der inkluderer data for ozanimod, ustekinumab og vedolizumab. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p>	
Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling	Naive	<p>Treat-through:</p> <p>Ansøger har valgt at foretage en netværksmetaanalyse med inklusion af data for adalimumab, infliximab og vedolizumab. Ansøger har valgt at medtage adalimumab-studier (Suzuki 2014 og ULTRA 2) i netværket, selvom adalimumab ikke er ligestillet med de øvrige lægemidler for BMSL-naive patienter. Ansøger argumenter valget med, at studierne direkte sammenligner adalimumab og placebo. Ved at medtage studierne skabes et sammenhængende netværk, der inkluderer både data for infliximab og vedolizumab.</p>	<p>Definitionen af effektmålet er konsistent mellem studierne.</p> <p>Studierne vurderes at være tilpas sammenlignelige til at kunne indgå i analysen. I størstedelen af studierne (ACT 1, Suzuki, ULTRA 2, GEMINI 1 og PURSUIT-J) er mukosal heling dog vurderet lokalt, men i TRUE NORTH og VARSITY er mukosal heling vurderet centralt. Om end begge typer af målinger er blandede, kan forskelle i vurderingerne af målingerne</p>

Effektmål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Ansøgers analysemetode	Medicinrådets vurdering
		<p>Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p> <hr/> <p>Re-randomiseret:</p> <p>Ansøger har inkluderet data for ozanimod, golimumab og vedolizumab. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p>	<p>introducere bias i den sammenlignende analyse [33,34]. Medicinrådet kan ikke vurdere, i hvor stor grad forskellen i målemetoder påvirker sammenligningen mellem lægemidlerne.</p> <p>Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang med at inddrage studier af adalimumab i analysen for naive patienter for at skabe et sammenhængende netværk, som inkluderer vedolizumab. Dog vælger Medicinrådet at se bort fra resultater for adalimumab, da adalimumab ikke er en relevant komparator for naive patienter.</p>
	Erfarne	<p>Treat-through:</p> <p>Ansøger har inkluderet data for adalimumab og golimumab. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p> <hr/> <p>Re-randomiseret:</p> <p>Ansøger har inkluderet data for ozanimod, ustekinumab og vedolizumab. Analysen er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p>	<p>I analyserne er inkluderet forholdsvis få og små kliniske studier, hvilket behæfter de samlede analyser med usikkerhed. Dette afspejles i form af brede konfidensintervaller.</p> <p>De særskilte analyser for hhv. treat-through og re-randomiserede studier vanskeliggør sammenligningen mellem lægemidlerne og medfører en markant usikkerhed i den samlede vurdering af effektmålet.</p>
Livskvalitet	Blandet population bestående af naive og erfarne	For effektmålet livskvalitet har ansøger indsendt data fra TRUE NORTH, hvor ozanimod sammenlignes direkte med placebo. Ansøger angiver, at rapporteringen af data for effektmålet varierer i for stor grad mellem studierne til, at det er muligt at foretage sammenlignende analyser mellem ozanimod og komparatorerne.	Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang, som er i tråd med tilgangen i Medicinrådets behandling vedr. colitis ulcerosa, hvor datagrundlaget ligeledes var for

Effekt mål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Ansøgers analysemetode	Medicinerådets vurdering
		<p>Ansøger har beregnet forskellen mellem behandlingsarmene som estimerede marginale middelværdier (LS means), hvor der justeres for forskelle i effektmodificerende variable.</p>	<p>fragmenteret og heterogent til at muliggøre sammenlignende analyser.</p> <p>Medicinerådet bemærker, at ansøger kun har valgt at indsende data for den fysiske score (PCS), og data for den mentale score (MCS) eller den totale score for SF-36 kan derfor ikke indgå i Medicinerådets vurdering. Manglen på disse data bidrager til en usikkerhed om den samlede effekt af ozanimod på livskvalitet.</p>
<p>Alvorlige uønskede hændelser</p>	<p>Blandet population bestående af naive og erfarne</p>	<p>Efter induktionsbehandling:</p> <p>Netværksmetaanalyse med inklusion af data for ozanimod, adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab.</p> <p>Analysen inkluderer både studier med treat-through-design og re-randomiseret design og er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p> <p>Ved vedligeholdelsesbehandling:</p> <p>Netværksmetaanalyse med inklusion af data for ozanimod, golimumab, ustekinumab og vedolizumab.</p> <p>Analysen inkluderer både studier med treat-through-design og re-randomiseret design og er foretaget ved brug af en fixed effects model.</p>	<p>Analyserne for alvorlige uønskede hændelser er baseret på studier med forskelligt design. Medicinerådet vurderer dog ikke, at forskelle i studiedesign nødvendiggør opdelte analyser.</p> <p>Medicinerådet bemærker, at der for flere af de inkluderede lægemidler er inkluderet studiearme, som indeholder få observerede events. Inklusion af studiearme med få hændelser medfører en usikkerhed i netværket, som viser sig ved brede og overlappende konfidensintervaller. På denne baggrund vurderer Medicinerådet, at resultaterne fra netværksmetaanalyserne skal tolkes med varsomhed.</p>

2.4.2 Oversigt over resultater

Resultaterne for hvert af de kliniske effektmål er sammenfattet i Tabel 2-7.

Tabel 2-7. Sammenfatning af resultater for de kliniske effektmål

Effektmål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Studiedesign	Resultat
Klinisk remission efter induktionsbehandling	Naive	Både treat-through og re-randomiserede studier	Ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler eller placebo.
	Erfarne	Både treat-through og re-randomiserede studier	Ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler. Ozanimod viser bedre effekt end placebo (OR: 4,60; 95 % CI: 2,08; 10,06).
Systemisk steroidfri remission	Naive		Direkte sammenligning mellem ozanimod og placebo: Ozanimod viser bedre effekt end placebo [redacted]. Den sammenlignende analyse viser ingen statistisk signifikant forskel mellem ozanimod og de øvrige lægemidler.
	Erfarne		Direkte sammenligning mellem ozanimod og placebo: Ozanimod viser bedre effekt end placebo [redacted]. Den sammenlignende analyse viser ingen statistisk signifikant forskel mellem ozanimod og de øvrige lægemidler.
Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling	Naive	Treat-through	Ozanimod er ikke indeholdt i denne analyse.
		Re-randomiseret	Golimumab viser bedre effekt end ozanimod (OR: 4,12; 95 % CI: 1,16; 16,79). Ozanimod viser bedre effekt end placebo (OR: 2,3; 95 % CI 1,44; 3,68).

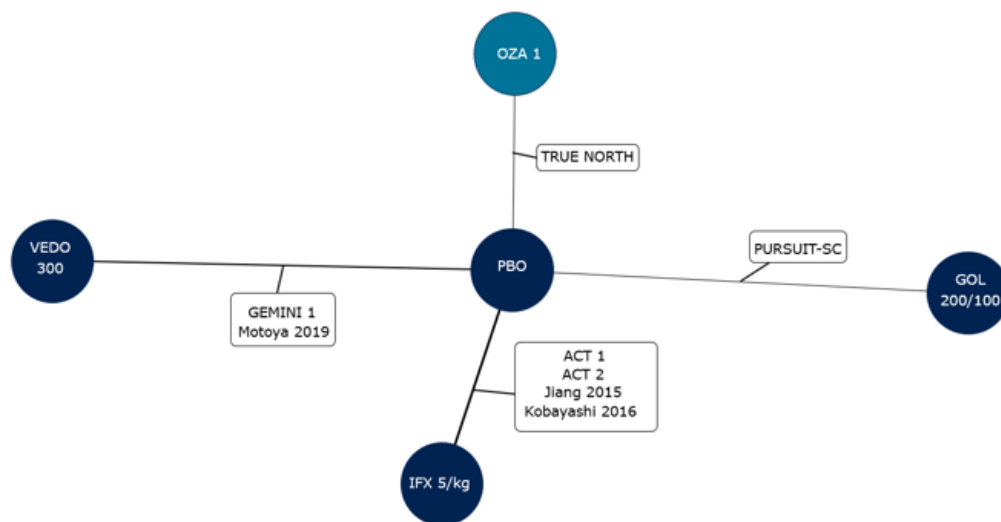
Effekt mål	Populationens erfaring med BMSL-behandling	Studiedesign	Resultat
	Erfarne	Treat-through	Ozanimod er ikke indeholdt i denne analyse.
		Re-randomiseret	Ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler. Ozanimod viser bedre effekt end placebo (OR: 2,81; 95 % CI: 1,33; 6,37).
Livskvalitet	Blandet population bestående af naive og erfarne	Ikke relevant	For størstedelen af de undersøgte deleffekt mål (PCS efter induktionsbehandling og ved vedligeholdelsesbehandling, EQ-5D-5L efter induktionsbehandling samt EQ-5D VAS efter induktionsbehandling og ved vedligeholdelsesbehandling) viser ozanimod en statistisk signifikant bedre effekt end placebo. Dog var der for EQ-5D-5L ved vedligeholdelsesbehandling ikke en signifikant forskel mellem ozanimod og placebo.
Alvorlige uønskede hændelser			
Efter induktionsbehandling	Blandet population bestående af naive og erfarne	Både treat-through og re-randomiserede studier	Ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler eller placebo.
Ved vedligeholdelsesbehandling	Blandet population bestående af naive og erfarne	Både treat-through og re-randomiserede studier	Ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler eller placebo.

2.4.3 Klinisk remission efter induktionsbehandling

Tidlig remission er afgørende for patienter med colitis ulcerosa, og klinisk remission efter induktionsbehandling er derfor medtaget som effekt mål. Klinisk remission defineres i de inkluderede studier som andelen af patienter, der opnår total Mayo score ≤ 2 og ikke har nogen enkeltvis subscore > 1 .

BMSL-naive patienter

I ansøgers netværksmetaanalyse blev inkluderet data for ét studie for golimumab, to for vedolizumab, fire for infliximab og et studie for ozanimod. En graf over ansøgers netværksmetaanalyse af klinisk remission for BMSL-naive patienter kan ses i Figur 2-1.



Figur 2-1. Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter

GOL = golimumab; IFX = infliximab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; VEDO = vedolizumab.

Ud fra ansøgers netværksmetaanalyse blev der beregnet OR og 95 % CI for infliximab, vedolizumab, ozanimod, golimumab og placebo, og lægemidlerne blev rangeret efter klinisk effekt (Tabel 2-8). Infliximab og vedolizumab var begge statistisk signifikant bedre end placebo ift. andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Ozanimod og golimumab var ikke signifikant bedre end placebo, og der sås ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler.

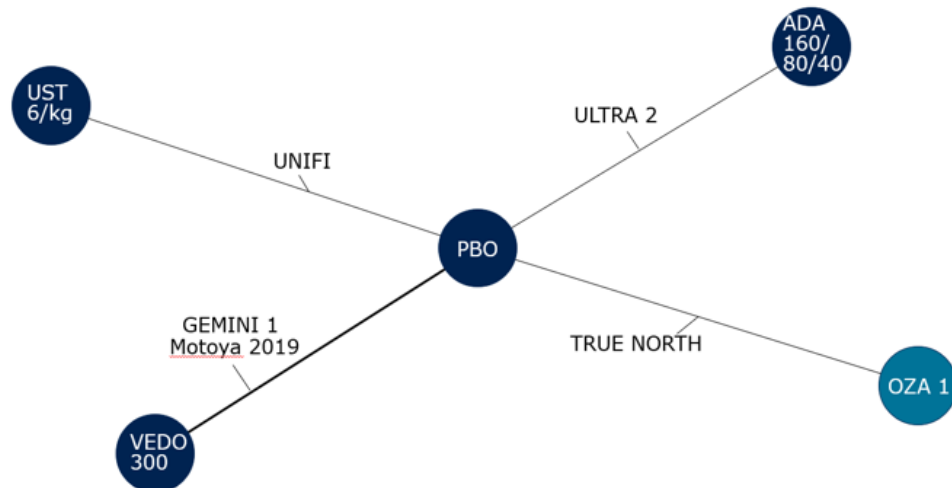
Tabel 2-8. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-naive patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling

IFX 5/kg				
1.41 (0.40-5.55)	VEDO 300			
1.46 (0.30-8.95)	1.05 (0.18-6.86)	OZA 1		
1.68 (0.37-9.35)	1.20 (0.22-7.22)	1.15 (0.14-8.87)	GOL 200/100	
4.42 (2.10-9.21)	3.15 (1.05-8.91)	3.01 (0.56-12.01)	2.62 (0.59-9.91)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. GOL: golimumab; IFX: infliximab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; VEDO = vedolizumab.

BMSL-erfarne patienter

I ansøgers netværksmetaanalyse blev inkluderet data for ét studie for adalimumab, to for vedolizumab og ét for ustekinumab. For ozanimod er inkluderet data fra TRUE NORTH-studiet, da data for BMSL-erfarne patienter ikke var tilgængeligt for TOUCHSTONE-studiet. En graf over ansøgers netværksmetaanalyse af klinisk remission for BMSL-erfarne patienter kan ses i Figur 2-2.



Figur 2-2. Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling for BMSL-erfarne patienter

ADA = adalimumab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 2-9. Både ustekinumab og ozanimod havde statistisk signifikant højere effekt end placebo. Der sås ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler, men ustekinumab havde en statistisk signifikant højere effekt end vedolizumab og adalimumab ift. andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling.

Tabel 2-9. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling

UST 6/kg				
1.06 (0.44-2.61)	OZA 1			
2.59 (1.16-5.88)	2.42 (0.89-6.73)	VEDO 300		
3.05 (1.30-7.56)	2.88 (1.00-8.49)	1.18 (0.44-3.24)	ADA 160/80/40	
4.89 (2.95-8.05)	4.60 (2.08-10.06)	1.88 (0.94-3.78)	1.60 (0.74-3.26)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. ADA = adalimumab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Medicinerådets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling

Ozanimod har en signifikant bedre effekt end placebo blandt BMSL-erfarne patienter men ikke blandt BMSL-naive patienter. For hverken BMSL-naive eller -erfarne patienter ses der en statistisk signifikant forskel mellem ozanimod og de øvrige lægemidler.

2.4.4 Systemisk steroidfri remission

I TRUE NORTH studiet blev kortikosteroidfri remission defineret som klinisk remission (3-komponent Mayo definition ved brug af en 7-dages scorings algoritme) efter 52 ugers behandling, hvor patienten ikke skulle have modtaget kortikosteroider i ≥ 12 uger. Definitionen af steroidfri remission adskiller sig derved fra andre studier, hvor effektmålet typisk er defineret som klinisk remission uden samtidig steroidbehandling ved 52 uger. Medicinerådet har derfor valgt at vurdere effektmålet ud fra data fra TRUE NORTH studiet, hvor ozanimod sammenlignes direkte med placebo.

Ansøger har foretaget en statistisk analyse af ITT-populationen, hvor non-responder imputering blev brugt i tilfælde af manglende data. Patienter med manglende data ved enten uge 10 eller 52 blev anset som værende non-responders. Derudover blev patienter, der opfyldte kriterierne for at fejle behandlingen (dvs. havde ændringer i medicineringen, fik foretaget en kolektomi eller ostemi eller som ophørte med behandling med ozanimod grundet manglende klinisk effekt), anset som værende non-

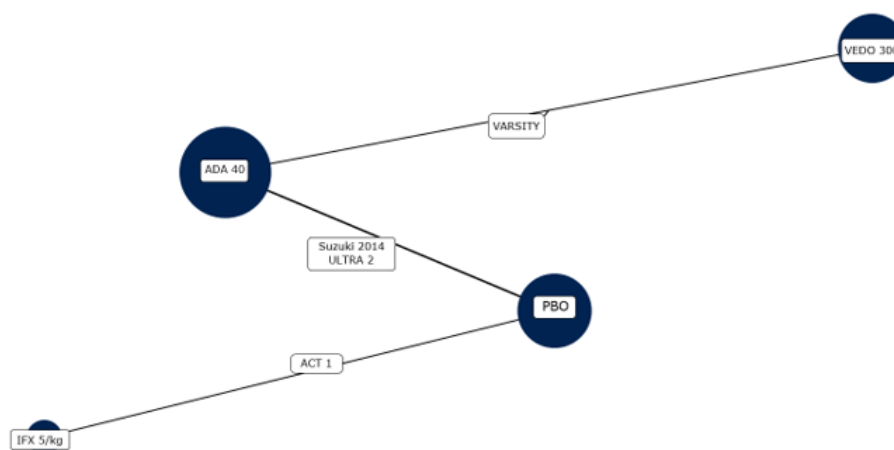
Effekt målet er i alle inkluderede studier opgjort som andelen af patienter, der opnår en endoskopisk subscore ≤ 1 (subscoren indgår i den samlede Mayo score).

Da mukosal heling vurderes ved vedligeholdelsesbehandling, kan designet på de inkluderede studier variere og have indvirkning på resultatet af en sammenlignende analyse. Ansøger her derfor indsendt netværksmetaanalyser, opdelt ikke kun ift. naive og erfarne patienter men også ift. studierne design.

BMSL-naive patienter

Netværksanalyse for BMSL-naive patienter baseret på studier med *treat-through* design

En graf over netværket kan ses i Figur 2-3.



Figur 2-3. Netværksgraf for mukosal heling hos BMSL-naive patienter, baseret på studier med *treat-through* design

ADA: adalimumab; IFX: infliximab; PBO: placebo; VEDO: vedolizumab.

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 2-11.

Tabel 2-10. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-naive patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med treat-through design

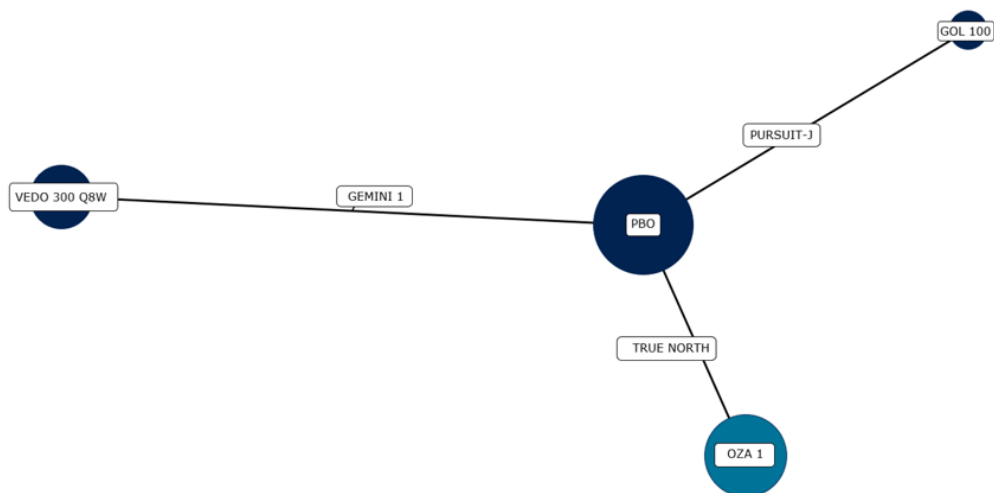
IFX 5/kg			
1.03 (0.47 to 2.32)	VEDO 300		
1.87 (0.93 to 3.9)	1.82 (1.3 to 2.54)	ADA 40	
3.8 (2.15 to 7)	3.69 (2.16 to 6.21)	2.02 (1.35 to 3.07)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. ADA: adalimumab; IFX: infliximab; PBO: placebo; VEDO: vedolizumab.

Ud fra netværksmetaanalysen ses det, at infliximab og vedolizumab viser bedre effekt end placebo (OR hhv. 3,8 (95 % CI: 2,15; 7) og 3,69 (95 % CI: 2,16; 6,21)).

Netværksanalyse for BMSL-naive patienter baseret på studier med re-randomiseret design

I ansøgers netværksmetaanalyse blev inkluderet data for ét studie for vedolizumab, ét for golimumab og ét for ozanimod. En graf over ansøgers netværksmetaanalyse af klinisk remission for BMSL-erfarne patienter kan ses i Figur 2-4.



Figur 2-4. Netværksgraf for mukosal heling hos BMSL-naive patienter, baseret på studier med re-randomiseret design

GOL: golimumab; OZA: ozanimod; PBO: placebo; VEDO: vedolizumab.

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 2-12.

Tabel 2-11. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-naive patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med re-randomiseret design

GOL 100			
1.99 (0.5 to 9.17)	VEDO 300 QSW		
4.12 (1.16 to 16.79)	2.06 (0.9 to 4.81)	OZA 1	
9.5 (2.95 to 36.93)	4.78 (2.43 to 9.56)	2.3 (1.44 to 3.68)	PBO

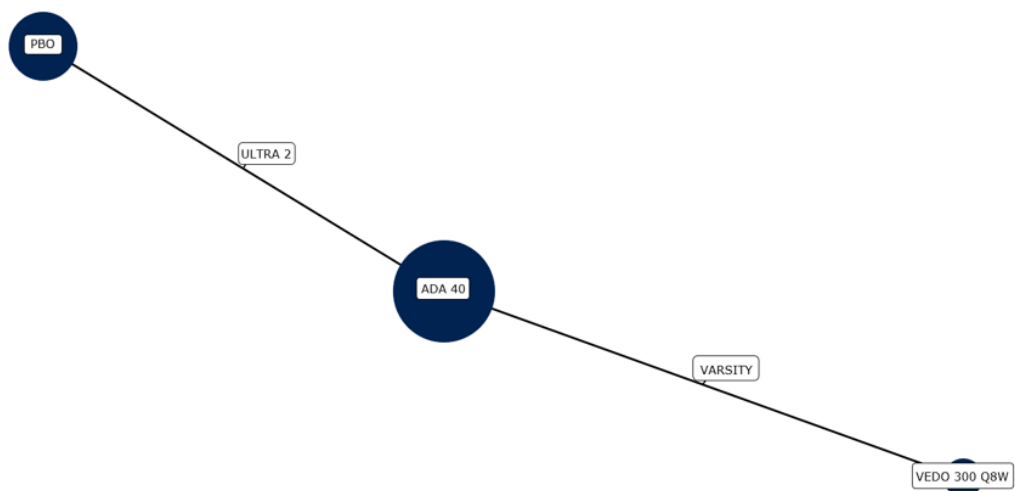
Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. GOL: golimumab; OZA: ozanimod; PBO: placebo; VEDO: vedolizumab.

Ud fra netværksmetaanalysen ses det, at golimumab, vedolizumab og ozanimod viser bedre effekt end placebo (OR hhv. 9,5 (95 % CI: 2,95; 36,95), 4,78 (95 % CI: 2,43; 9,56) og 2,3 (95 % CI: 1,44; 3,68)). Golimumab viser derudover bedre effekt end ozanimod (OR: 4,12 (95 % CI: 1,16; 16,79)), mens der ikke ses forskel mellem ozanimod og vedolizumab.

BMSL-erfarne patienter

Netværksanalyse for BMSL-erfarne patienter baseret på studier med treat-through design

I ansøgers netværksmetaanalyse blev inkluderet data for i alt to studier for adalimumab og vedolizumab. En graf over ansøgers netværksmetaanalyse af klinisk remission for BMSL-erfarne patienter kan ses i Figur 2-5.



Figur 2-5. Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling for BMSL-erfarne patienter, baseret på studier med treat-through design

ADA = adalimumab; PBO = placebo; VEDO = vedolizumab.

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 2-13.

Tabel 2-12. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med treat-through design

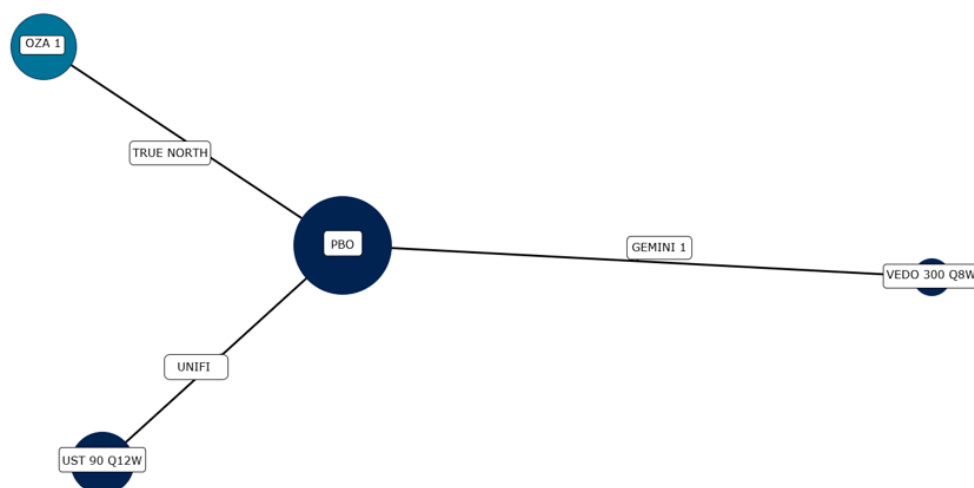
VEDO 300 Q8W		
1.37 (0.66 to 2.91)	ADA 40	
2.29 (0.76 to 7.46)	1.66 (0.73 to 4.16)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). ADA = adalimumab; PBO = placebo; VEDO = vedolizumab.

Ud fra netværksmetaanalysen ses der ikke forskel mellem placebo og vedolizumab eller adalimumab. Der ses derudover ikke forskel mellem vedolizumab og adalimumab.

Netværksanalyse for BMSL-erfarne patienter baseret på studier med re-randomiseret design

I ansøgers netværksmetaanalyse blev inkluderet data for ét studie for vedolizumab, ét for ustekinumab og ét for ozanimod. En graf over ansøgers netværksmetaanalyse af klinisk remission for BMSL-erfarne patienter kan ses i Figur 2-6.



Figur 2-6. Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling for BMSL-erfarne patienter, baseret på studier med re-randomiseret design

OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 2-14.

Tabel 2-13. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med re-randomiseret design.

VEDO 300 Q8W			
3.42 (0.79 to 19.23)	OZA 1		
8.21 (1.9 to 46.32)	2.4 (0.83 to 7.14)	UST 90 Q12W	
9.52 (2.71 to 46.32)	2.81 (1.33 to 6.37)	1.19 (0.56 to 2.46)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Ud fra netværksmetaanalysen ses det, at vedolizumab og ozanimod viser bedre effekt end placebo (OR hhv. 9,52 (95 % CI: 2,71) og 2,81 (95 % CI: 1,33; 6,37)). Derudover viser vedolizumab bedre effekt end ustekinumab (OR: 8,21 (95 % CI: 1,9; 46,32)). Der ses ikke forskel mellem ozanimod og ustekinumab eller vedolizumab.

Medicinrådets vurdering af mukosal heling

Effekt målet mukosal heling er analyseret i både BMSL-naive og -erfarne patienter og i særskilte analyser ift. studierne design.

For BMSL-naive patienter viser infliximab og vedolizumab sammenlignelig effekt i analysen baseret på treat-through studier, mens analysen af studier med re-randomiseret design viser sammenlignelig effekt af vedolizumab og ozanimod. På tværs af analyserne viser golimumab som det eneste lægemiddel dermed en effekt, der er bedre end ozanimod. Men da ozanimod sammenlignes med gruppen af lægemidler (golimumab, infliximab og vedolizumab), vurderer Medicinrådet samlet set, at effekten af ozanimod vurderet ud fra andelen af BMSL-naive patienter, der opnår mukosal heling, er sammenlignelig med de øvrige lægemidler.

For BMSL-erfarne patienter har ansøger ikke fundet studier, der rapporterer mukosal heling for infliximab og golimumab. For denne patientgruppe viser vedolizumab og adalimumab sammenlignelig effekt i analysen baseret på treat-through studier. I analysen af studier med re-randomiseret design viser ozanimod sammenlignelig effekt med ustekinumab og vedolizumab. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at effekten af ozanimod hos BMSL-erfarne patienter er sammenlignelig med de øvrige lægemidler.

2.4.6 Livskvalitet

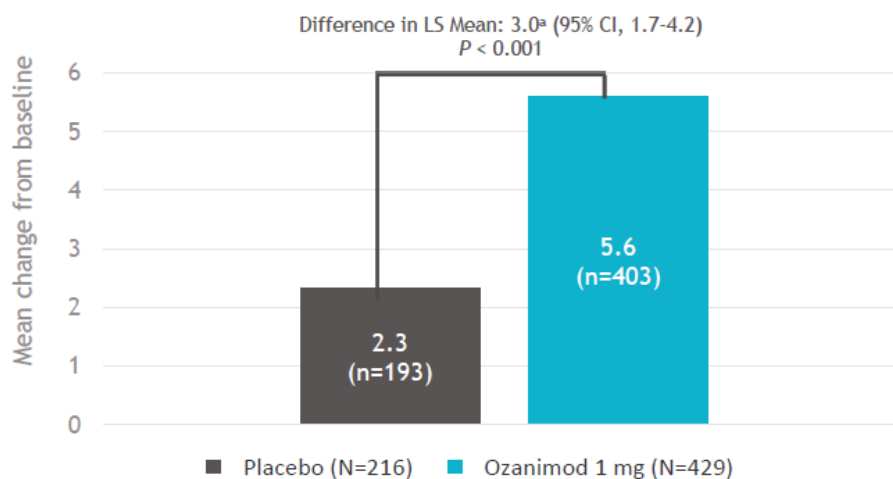
Ansøger har ikke udført en netværksmetaanalyse for effekt mål relateret til livskvalitet. Ansøger har i stedet indsendt data for SF-36 og EQ-5D-5L VAS baseret på TRUE NORTH studiet, hvor ozanimod sammenlignes direkte med placebo.

2.4.6.1 SF-36

36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) er et standardiseret instrument i form af et spørgeskema, som bruges til at undersøge mental og fysisk helbred samt overordnet helbredsrelateret livskvalitet. Spørgeskemaet administreres af patienten selv og bruges til at måle, hvordan patientens fysiske og mentale helbred påvirker patientens hverdag. SF-36 er inddelt i 8 domæner, der tilsammen giver en fysisk og en mental komponent (hhv. PCS og MCS). Resultatet gives på en skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer bedre helbred. PCS er sammensat af fire skalaer, der vurderer fysisk funktion, rollebegrænsninger forårsaget af fysiske problemer, smerter og overordnet helbred. Ændring i PCS er vurderet, da colitis ulcerosa er en kronisk sygdom, som kan påvirke livskvaliteten i stor grad.

PCS efter induktionsbehandling

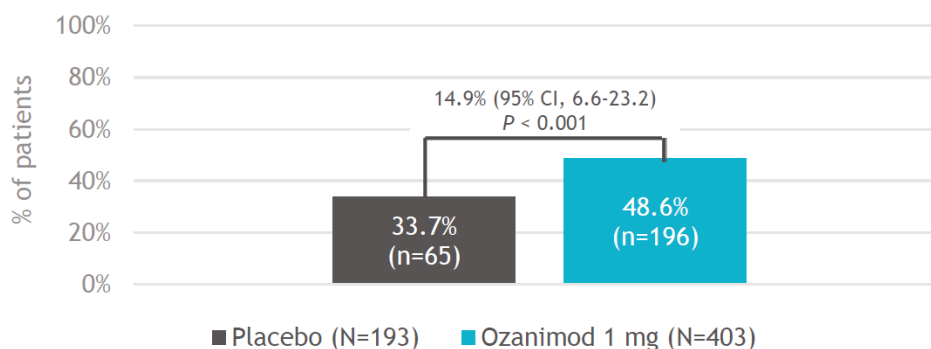
Patienter, der i TRUE NORTH-studiet modtog ozanimod og placebo, opnåede efter induktionsbehandling (10 uger) en gennemsnitlig ændring i PCS på hhv. 5,6 og 2,3 point. Forskellen mellem behandlingsarmene er målt som estimerede marginale middelværdier (*LS means*), hvor der justeres for forskelle i effektmodificerende variable. Forskellen mellem behandlingsarmene var 3,0 point (95 % CI: 1,7; 4,2) (Figur 2-7).



Figur 2-7. Gennemsnitlig ændring fra baseline og frem til uge 10 i PCS score, baseret på patienter fra TRUE NORTH-studiet

^a Baseret på en ANCOVA analyse justeret for kortikosteroid behandling ved screening, tidligere anti-TNF behandling og SF-36 baseline score.

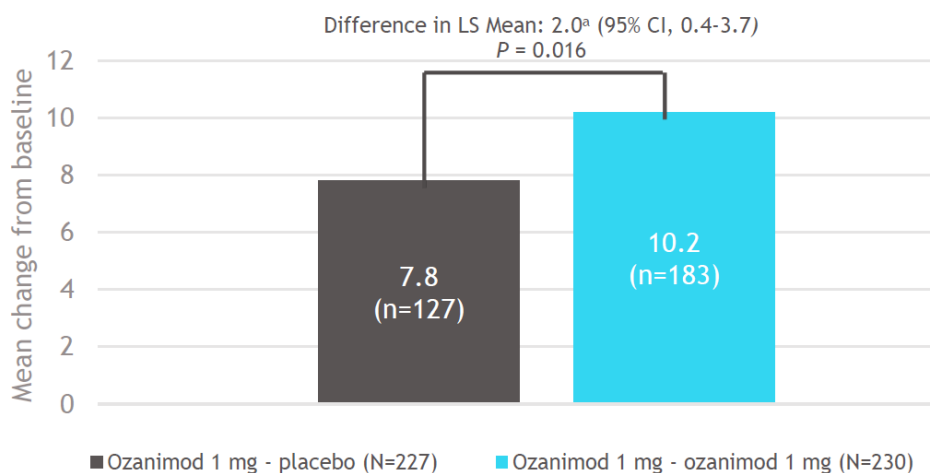
Blandt patienter, der modtog ozanimod og placebo, opnåede hhv. 48,6 % og 33,7 % en forbedring i PCS på mindst 5 point efter induktionsbehandling (10 uger) (Figur 2-8).



Figur 2-8. Andel af patienter i TRUE NORTH-studiet, der opnår en forbedring i PCS på mindst 5 point efter induktionsbehandling (10 uger)

PCS ved vedligeholdelsesbehandling

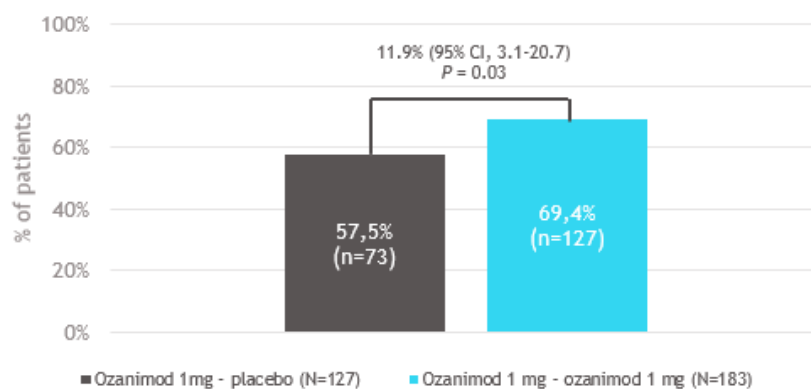
Patienter, der modtog ozanimod/ozanimod og ozanimod/placebo, opnåede ved vedligeholdelsesbehandling (52 uger) en gennemsnitlig ændring på hhv. 10,2 og 7,8 point, og forskellen på behandlingsarmene målt som LS-means var 2,0 point (95 % CI: 0,4; 3,7) (Figur 2-9).



Figur 2-9. TRUE NORTH: Gennemsnitlig ændring fra baseline og frem til uge 50 i PCS score, baseret på patienter fra TRUE NORTH-studiet

^a Baseret på en ANCOVA analyse justeret for remission status og kortikosteroidbehandling ved uge 10 samt SF-36 baseline score.

Blandt patienter, der modtog ozanimod/ozanimod og ozanimod/placebo, opnåede hhv. 69,4 % og 57,5 % en forbedring på mindst 5 point efter 52 ugers behandling (Figur 2-10).



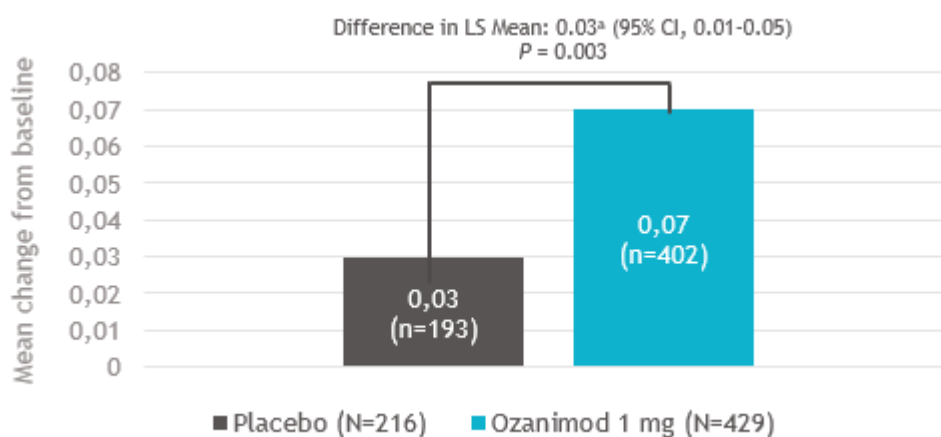
Figur 2-10. Andel af patienter i TRUE NORTH-studiet, der opnår en forbedring i PCS på mindst 5 point ved vedligeholdelsesbehandling (52 uger)

2.4.6.2 Euro Quality of Life 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L er et standardiseret instrument i form af et spørgeskema, som bruges til at undersøge helbredsrelateret livskvalitet. Spørgeskemaet administreres af patienten selv og består af fem spørgsmål, der berører fem dimensioner af sundhedsrelateret livskvalitet: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter og ubehag samt angst og depression.

EQ-5D-5L efter induktionsbehandling

Patienter i TREU NORTH-studiet opnåede efter induktionsbehandling (10 uger) med ozanimod og placebo en gennemsnitlig forbedring i EQ-5D på hhv. 0,07 og 0,03 point, og forskellen mellem behandlingsarmene målt som LS-means var 0,03 point (95% CI: 0,01; 0,05) (Figur 2-11).

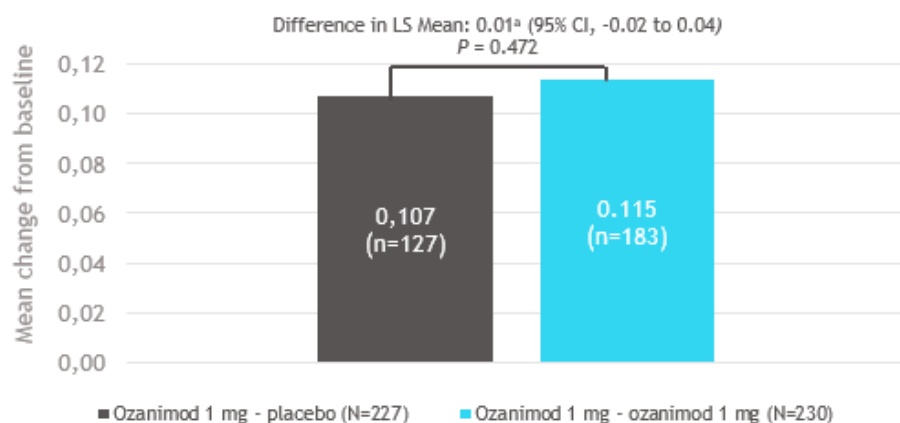


Figur 2-11. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D ved uge 10, baseret på TRUE NORTH-studiet

^a Baseret på en ANCOVA analyse justeret for kortikosteroid behandling ved screening, tidligere anti-TNF behandling og EQ-5D baseline index.

EQ-5D-5L efter vedligeholdelsesbehandling

Patienter i TRUE NORTH-studiet opnåede ved vedligeholdelsesbehandling (52 uger) med ozanimod og placebo en gennemsnitlig forbedring i EQ-5D på hhv. 0,107 og 0,115 point, og forskellen mellem behandlingsarmene målt som LS-means var 0,01 point (95 % CI: - 0,02; 0,04) (Figur 2-12).



Figur 2-12. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D ved uge 52, baseret på TRUE NORTH-studiet

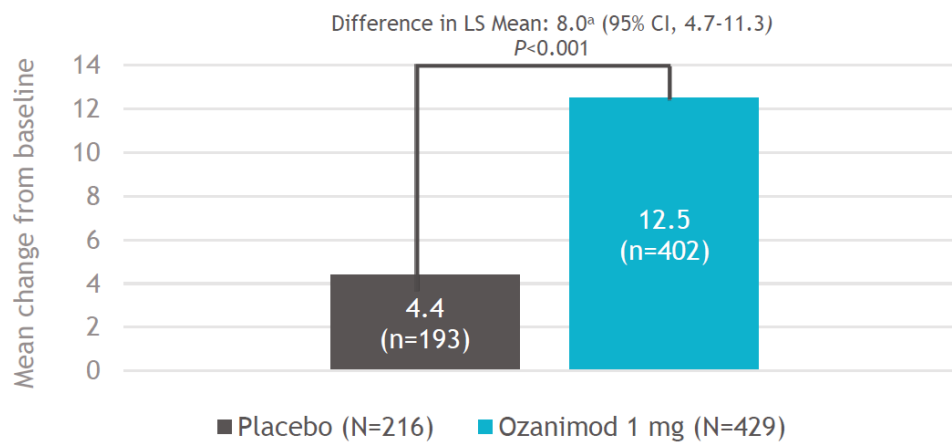
^a Baseret på en ANCOVA analyse justeret for remission status og kortikosteroid behandling ved uge 10 samt EQ-5D VAS baseline score.

2.4.6.3 EQ-5D-5L Visual Analog Scale (EQ-5D-5L VAS)

VAS er patientens samlede indtryk af vedkommendes overordnede helbred på en visual analog scale, der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den samlede index score er baseret på en scale fra 0 til 1, hvor 0 er værst og 1 er bedst.

EQ-5D-5L VAS efter induktionsbehandling

Patienter opnåede efter induktionsbehandling (10 uger) med ozanimod og placebo en gennemsnitlig forbedring i VAS på hhv. 12,5 og 4,4 point, og forskellen mellem behandlingsarmene målt som LS-means var 8,0 point (95% CI: 4,7; 11,3) (Figur 2-13).

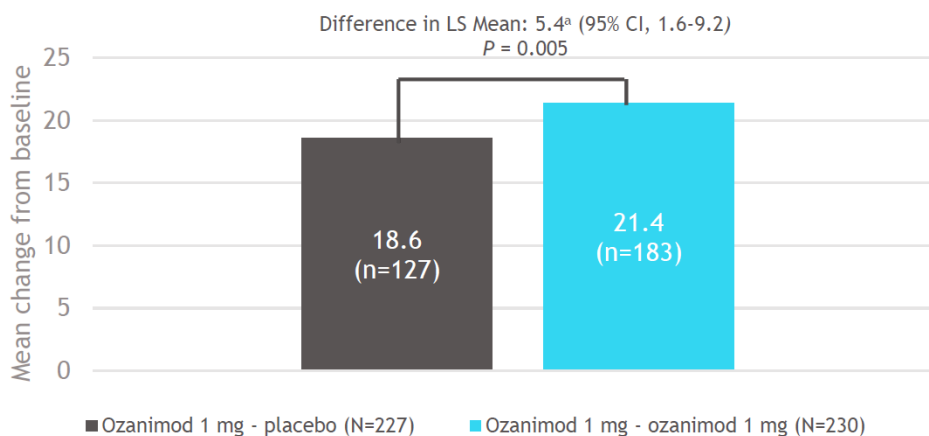


Figur 2-13. Gennemsnitlig ændring fra baseline og frem til uge 10 i EQ-5D VAS score blandt patienter i TRUE NORTH-studiet

^a Baseret på en ANCOVA analyse justeret for kortikosteroid behandling ved screening, tidligere anti-TNF behandling og EQ-5D VAS baseline score.

EQ-5D-5L VAS ved vedligeholdelsesbehandling

Efter 52 uger opnåede patienter i behandling med ozanimod/ozanimod og ozanimod/placebo en gennemsnitlig ændring i VAS på hhv. 21,4 og 18,6 point, og forskellen mellem behandlingsarmene målt som LS-means var 5,4 point (95 % CI: 1,6; 9,2) (Figur 2-14).



Figur 2-14. Gennemsnitlig ændring fra baseline og frem til uge 52 i EQ-5D VAS score blandt patienter i TRUE NORTH-studiet

^a Baseret på en ANCOVA analyse justeret for remission status og kortikosteroid behandling ved uge 10 samt EQ-5D VAS baseline score.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Sammenlignet med placebo har ozanimod har en bedre effekt på PCS og VAS score målt ved både 10 og 52 uger. Der ses derudover en større andel patienter, der opnår en ændring ≥ 5 point i PCS-score efter både 10 og 52 uger. En ændring på ca. 3 point i PCS-score er tidligere vurderet at være klinisk relevant [35]. Medicinerådet bemærker dog, at ansøger ikke har indsendt data for den mentale komponent (MCS) eller den samlede SF-36 score, hvilket medfører en usikkerhed i vurderingen af den samlede effekt af ozanimod på livskvalitet. Der foreligger desuden ikke data, hvor effekten af ozanimod på livskvalitet er sammenlignet med nogle af komparatorerne. Det er derfor ikke muligt for Medicinerådet at vurdere, hvorvidt ozanimod er sammenlignelig med komparatorerne målt på livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres, da colitis ulcerosa er en livslang sygdom, hvor der ikke findes kurative lægemidler, og hvor kun kirurgi kan fjerne sygdommen.

For at sammenligne ozanimods sikkerhed med de ligestillede lægemidler er anvendt sammenligninger ved hjælp af netværksmetaanalyser for alvorlige uønskede hændelser, opgjort som andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser. Ansøger har udført sammenlignende analyser efter induktionsbehandling og ved vedligeholdelsesbehandling. Derudover har ansøger indsendt data for SAEs ved længst mulig opfølgningstid. De sammenlignende analyser er ikke opdelt ift. om patienter er BMSL-naive eller -erfarne.

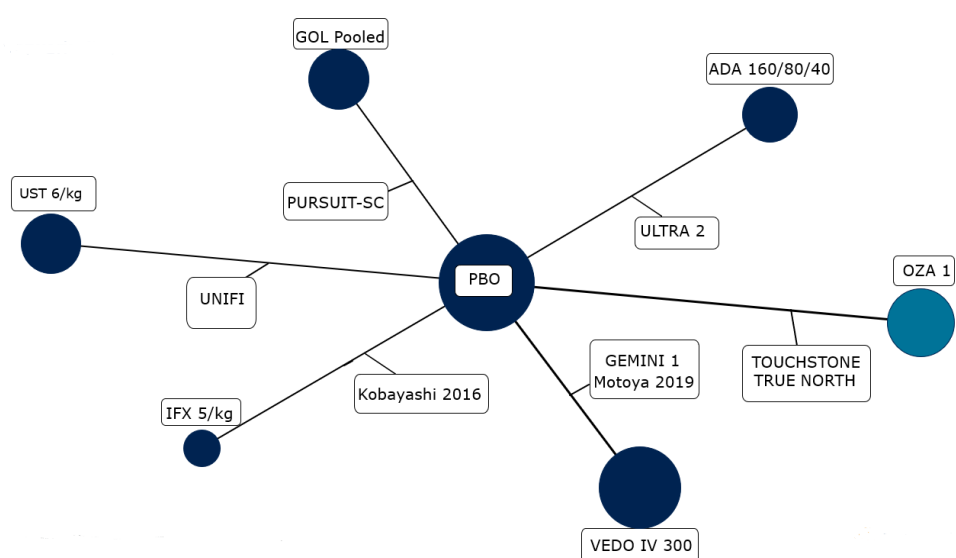
Udover de sammenlignende analyser er der foretaget en narrativ sammenligning af ozanimods og de øvrige lægemidlers bivirkningsprofil baseret på lægemidlernes respektive produktresuméer.

2.5.1 Alvorlige uønskede hændelser

Effektområdet alvorlige uønskede hændelser er opgjort som andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser.

Alvorlige uønskede hændelser efter induktionsbehandling

Ansøger har inkluderet ét studie for hhv. adalimumab, golimumab, infliximab og ustekinumab, mens der er inkluderet to studier for både ozanimod og vedolizumab. En graf over netværket kan ses i Figur 2-15.



Figur 2-15. Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser efter induktionsbehandling

ADA = adalimumab; GOL = golimumab; IFX = infliximab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Resultaterne af ansøgers netværksmetaanalyse er vist i Tabel 2-15. Der sås ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler ift. andelen af

patienter, der oplevede en SAE efter induktionsbehandling. Behandling med golimumab og ustekinumab var forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst af SAE end placebo.

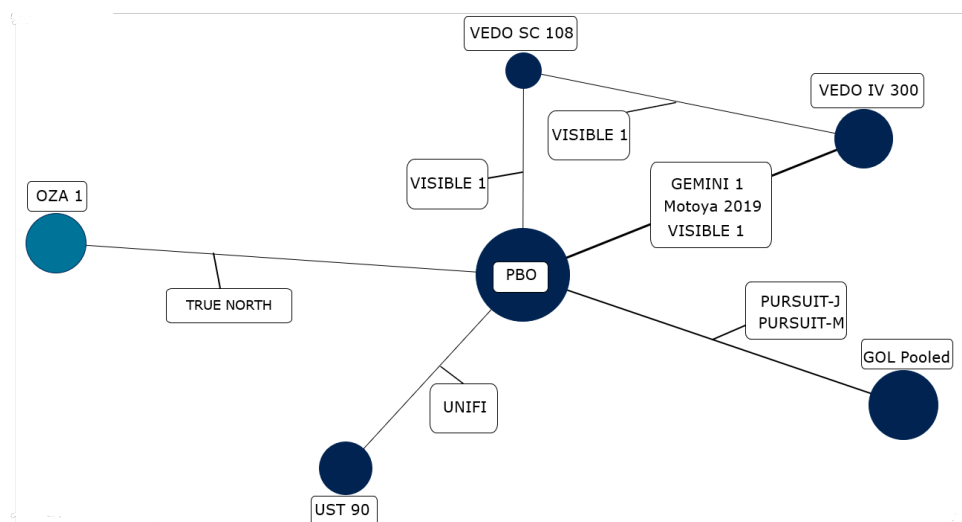
Tabel 2-14. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af patienter, der oplever en alvorlig uønsket hændelse efter induktionsbehandling

GOL Pooled							
0.89 (0.29 to 2.68)	UST 6/kg						
0.65 (0.2 to 2.2)	0.74 (0.23 to 2.39)	IFX 5/kg					
0.63 (0.22 to 1.74)	0.71 (0.26 to 1.9)	0.97 (0.31 to 2.93)	VEDO IV 300				
0.61 (0.21 to 1.74)	0.69 (0.25 to 1.91)	0.94 (0.29 to 2.97)	0.97 (0.38 to 2.53)	ADA 160/80/40			
0.42 (0.13 to 1.24)	0.47 (0.15 to 1.37)	0.63 (0.19 to 2.09)	0.66 (0.24 to 1.83)	0.68 (0.24 to 1.87)	OZA 1		
0.42 (0.18 to 0.92)	0.48 (0.22 to 1)	0.65 (0.25 to 1.57)	0.66 (0.36 to 1.31)	0.68 (0.34 to 1.39)	1.01 (0.48 to 2.27)	PBO	

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. ADA = adalimumab; GOL = golimumab; IFX = infliximab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Alvorlige uønskede hændelser ved vedligeholdelsesbehandling

En graf over netværket kan ses i Figur 2-16.



Figur 2-16. Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser ved vedligeholdelsesbehandling

GOL = golimumab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Der sås ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler målt på andelen af patienter, der oplevede en SAE ved vedligeholdelsesbehandling, og

ingen af lægemidlerne viste en statistisk signifikant forskel sammenlignet med placebo (Tabel 2-16).

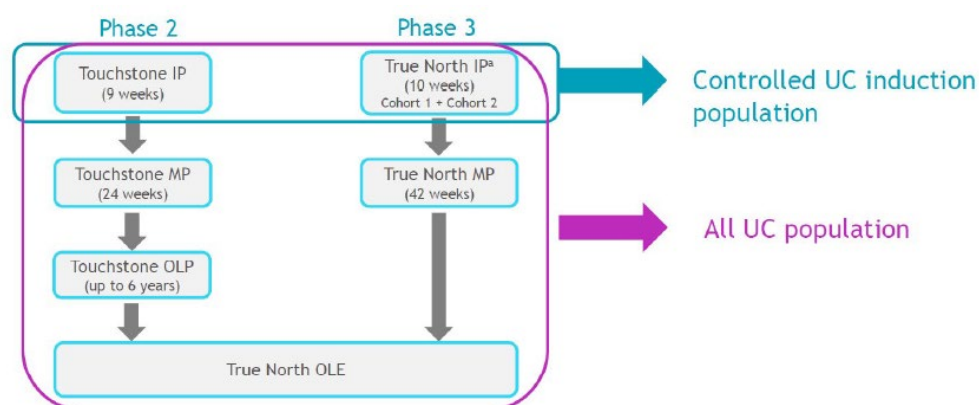
Tabel 2-15. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser ved vedligeholdelsesbehandling

OZA 1					
0.95 (0.28 to 3.24)	VEDO SC 108				
0.88 (0.33 to 2.37)	0.93 (0.34 to 2.4)	VEDO IV 300			
0.84 (0.28 to 2.47)	0.88 (0.26 to 2.89)	0.95 (0.36 to 2.55)	UST 90		
0.63 (0.28 to 1.35)	0.66 (0.26 to 1.62)	0.72 (0.39 to 1.31)	0.75 (0.34 to 1.61)	PBO	
0.5 (0.18 to 1.33)	0.52 (0.17 to 1.57)	0.57 (0.23 to 1.34)	0.59 (0.22 to 1.59)	0.8 (0.42 to 1.47)	GOL Pooled

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. GOL = golimumab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

Alvorlige uønskede hændelser ved længst mulig opfølgningstid

Ansóger har foretaget en pooled analyse af sikkerhedsdata for ozanimod til behandling af colitis ulcerosa, hvor data for den samlede patientpopulation på tværs af TOUCHSTONE, TRUE NORTH og OLE-studierne er medtaget. En oversigt over studierne er vist i Figur 2-17.



Figur 2-17. Oversigt over ozanimod studier hos patienter med colitis ulcerosa

^aPatienter, der responderede på behandling med ozanimod (cohort 1 og 2) i induktionsperioden blev re-randomiseret til ozanimod eller placebo (1:1) i vedligeholdelsesperioden. IP: Induktionsperiode; MP: vedligeholdelsesperiode; OLE: open-label periode.

I alt blev 1666 patienter inkluderet i den poolede analyse, hvoraf 1158 og 508 på et givent tidspunkt i studierne modtog hhv. ozanimod 0,92 mg og placebo. Patientantallet i den poolede analyse overstiger det faktiske patientantal i de kliniske studier, idet nogle patienter var allokeret til forskellige behandlingsarme ved forskellige tidspunkter i studierne. Ud af de inkluderede patienter modtog 61,8 % (n = 716) og 27,8 % (n = 322) ozanimod i hhv. \geq et år og \geq to år. En oversigt over fordelingen af patienterne samt behandlingsvarigheden kan ses i Tabel 2-17.

Tabel 2-16. Ozanimod behandlingseksposering i induktionsperioden og for alle kliniske studier af colitis ulcerosa

	Kontrolleret UC induktionsperiode*		Alle UC studier**	
	Ozanimod 0,92 mg	Placebo	Ozanimod 0,92 mg	Placebo
Patienter, n	496 ^a	281 ^b	1158 ^c	508 ^d
Behandlingsvarighed, uger (median (range))	10,14 (0,2; 17,1)	10,14 (0,6; 17,1)	65,79 (0,17; 358,09)	17,21 (0,56; 60,27)
Patientårs behandlingseksposering	97,5	53,9	1841,7	242,8

* Patienter i TOUCHSTONE og i Cohort 1 i TRUE NORTH, som blev behandlet i induktionsperioden. ** Inkluderer alle patienter i TOUCHSTONE, TRUE NORTH og i open label extension studierne. ^a 429 patienter fra TRUE NORTH og 67 patienter fra TOUCHSTONE. ^b 216 patienter fra TRUE NORTH og 65 patienter fra TOUCHSTONE. ^c 429 og 367 patienter fra hhv. kohorte 1 og 2 (ozanimod-armene) i TRUE NORTH, 184 patienter fra kohorte 1 (re-randomiseret fra placebo-armen) i TRUE NORTH samt 178 patienter fra TOUCHSTONE og TOUCHSTONE OLE. ^d 65 patienter fra TOUCHSTONE, 216 patienter fra TRUE NORTH samt 227 patienter fra TRUE NORTH, som blev re-randomiseret til placebo. UC: colitis ulcerosa.

I den poolede analyse oplevede 68,7 % og 40,7 % af patienterne i behandling med hhv. ozanimod og placebo \geq én TEAE, svarende til en forskel på 28 %. Når frekvenserne af uønskede hændelser (TEAEs; *Treatment Emergent Adverse Events*) blev justeret for behandlingseksposering, så var frekvensen dog lavere blandt patienter, der modtog ozanimod end hos patienter, der modtog placebo (Tabel 2-18). Blandt patienter, der modtog ozanimod, var den hyppigste TEAE lymfopeni (8,9 %). Derudover blev der registreret reduceret lymfocytaltal hos 6,1 % af patienterne, der modtog ozanimod. Ansøger oplyser, at definitionerne af lymfopeni og reduceret lymfocytaltal, som blev anvendt i de kliniske studier, er fuldstændig enslydende. I studierne var det muligt for investigator at anvende én af de to definitioner, men hændelserne kan være registreret forskelligt ved forskellige opfølgningstidspunkter. Ansøger angiver derfor, at det ikke vil give en retvisende hændelsesfrekvens, hvis hændelsesantallene lægges sammen. Medicinrådet vurderer dog, at det er rimeligt at antage, at hændelsesraten samlet set ligger over 8,9 %.

Tabel 2-17. Incidens og incidensrater for de mest hyppigt forekommende TEAEs (treatment-emergent adverse events) ved behandling med ozanimod 0,92 mg på et givent tidspunkt i de kliniske studier af colitis ulcerosa

	Ozanimod 0,92 mg (n = 1,158) Patientår = 1922,5*		Placebo (n = 508) Patientår = 249,2*	
	n (%)	IR**, per 100 patientår	n (%)	IR**, per 100 patientår
Patienter med ≥ 1 TEAE	796 (68,7)	94,9	207 (40,7)	112,1
TEAEs i ≥ 5% af patienter behandlet med ozanimod				
Lymfopeni	103 (8,9)	5,71	0	0
Nasopharyngitis	86 (7,4)	4,74	10 (2,0)	4,07
Anæmi	85 (7,3)	4,67	21 (4,1)	8,53
Forhøjet ALT	72 (6,2)	3,98	2 (0,4)	0,81
Reduceret lymfocytaltal	71 (6,1)	3,85	0	0
Hovedpine	69 (6,0)	3,76	8 (1,6)	3,25
Artralgi	62 (5,4)	3,38	12 (2,4)	4,89
Infektion i de øvre luftveje	59 (5,1)	3,19	11 (2,2)	4,50

Analysen var baseret på den behandlingsarm, som patienten var allokeret til, da hændelsen indtraf. * Det totale antal patientår er beregnet som summen af antal år, som patienten deltog i studiet, beregnet fra første dosis pr. behandlingsarm indtil den sidste dag i studiet pr. behandlingsarm. ** Incidensrate pr. 100 patientår, beregnet som antallet af patienter/patientår × 100. ALT = alanine aminotransferase; IR = incidensrate; PY = patientår; TEAE = treatment-emergent adverse event;

Medicinerådet har derudover orienteret sig i appendiks E.3 til ansøgningen, hvor ansøger har præsenteret oversigter over alle TEAEs, der er blevet registreret hos mindst én person i løbet af den samlede studieperiode (dvs. enten induktions-, vedligeholdelses- eller OLE-perioden) i enten TRUE NORTH eller TOUCHSTONE.

Fagudvalget har ligeledes forholdt sig til langtidsdata for multipel sklerose. Disse data er baseret på 2.494 patienter med en gennemsnitlig opfølgning på 35 mdr. (samlet antal patientår: 7.161). På baggrund af disse data ser forekomsten af TEAEs overordnet ud til at være sammenlignelig med TEAEs identificeret i studierne af colitis ulcerosa.

2.5.2 Gennemgang af sikkerhedsprofilerne

Sikkerhedsprofil for ozanimod

Baseret på den seneste gennemgang af ozanimods bivirkningsprofil i produktresuméet (december 2021 [8]) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger (> 5 %) i kontrollerede perioder af de kliniske studier hos voksne, der lider af multipel sklerose og colitis ulcerosa nasopharyngitis, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT). De mest almindelige bivirkninger, der har ført til

behandlingsophør, var relateret til forhøjede leverenzymmer (1,1 %) i de kliniske studier af multipel sklerose. Forhøjede leverenzymmer, der førte til behandlingsophør, forekom hos 0,4 % af patienterne i kontrollerede kliniske studier af colitis ulcerosa.

De observerede bivirkninger hos patienter i behandling med ozanimod er opstillet i Tabel 2-19 efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger, som opgjort i produktresuméet for ozanimod [8]. Inden for hver enkelt SOC og hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter deres alvorlighed.

Tabel 2-18. Oversigt over bivirkninger indberettet for ozanimod ved kliniske studier af colitis ulcerosa og multipel sklerose

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasopharyngitis
	Almindelig	Faryngitis, viral luftvejsinfektion, urinvejsinfektion*, herpes zoster, herpes simplex
	Sjælden	Progressiv multifokal leukoencefalopati
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Lymfopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed (herunder udslæt og urticaria*)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Øjne	Ikke almindelig	Makulært ødem**
Hjerte	Almindelig	Bradykardi*
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*† , ortostatisk hypotension
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet bilirubin i blodet, unormal lungefunktionstest***

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). *Mindst én af disse bivirkninger blev rapporteret som værende alvorlig † Omfatter hypertension, essentiel hypertension og forhøjet blodtryk ** for patienter med præeksisterende faktorer *** herunder nedsat lungefunktionstest, unormal spirometri, nedsat forceret vital kapacitet, nedsat kulmonoxid-diffusionskapacitet, nedsat forceret ekspiratorisk volumen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede leverenzzymer

Under induktionsperioden i kliniske studier af UC (colitis ulcerosa) opstod der stigninger i ALAT til 5 gange ULN (øvre grænse for normalt niveau; *upper limit of normal*) eller derover hos 0,9 % af patienterne behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,5 % af patienterne, der fik placebo. I vedligeholdelsesperioden opstod der stigninger hos 0,9 % og 0 % af patienterne, der modtog hhv. ozanimod og placebo. I induktionsperioden opstod der stigninger i ALAT til 3 gange ULN eller derover hos 2,6 % af patienterne med colitis ulcerosa, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,5 % af patienterne, der fik placebo. I vedligeholdelsesperioden opstod der stigninger hos 2,3 % og 0 % patienter behandlet med hhv. ozanimod og placebo. I kliniske kontrollerede og ukontrollerede studier af UC fortsatte størstedelen (96 %) af patienter med ALAT forhøjet til mere end 3 gange ULN behandlingen med ozanimod med tilbagevendende værdier til mindre end 3 gange ULN inden for ca. 2 til 4 uger. I de kontrollerede kliniske studier af UC var den samlede seponeringsfrekvens som følge af stigninger i leverenzzymer 0,4 % hos patienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og ingen hos patienter, der fik placebo [8].

Infektioner

Under induktionsperioden i kliniske studier af colitis ulcerosa var den samlede infektionshyppighed og infektionshyppigheden af alvorlige infektioner hos patienter behandlet med ozanimod eller placebo ens (hhv. 9,9 % versus 10,7 % og 0,8 % versus 0,4 %). Under vedligeholdelsesperioden var den samlede infektionshyppighed hos patienter, der blev behandlet med ozanimod, højere end hos patienter, der fik placebo (23 % versus 12 %), mens infektionshyppigheden af alvorlige infektioner var sammenlignelig (0,9 % versus 1,8 %) [8].

Kardiovaskulære hændelser

Hypertension

Under induktionsperioden i kliniske studier af colitis ulcerosa havde patienter behandlet med ozanimod en gennemsnitlig stigning på 1,4 mm Hg i systolisk blodtryk i forhold til placebo (3,7 versus 2,3 mm Hg) og 1,7 mm Hg i diastolisk blodtryk i forhold til placebo (2,3 versus 0,6 mm Hg). Under vedligeholdelsesperioden havde patienter behandlet med ozanimod en gennemsnitlig stigning på 3,6 mm Hg i systolisk blodtryk i forhold til placebo (5,1 versus 1,5 mm Hg) og 1,4 mm Hg i diastolisk blodtryk i forhold til placebo (2,2 versus 0,8 mm Hg). I induktionsperioden blev hypertension rapporteret som en bivirkning hos 1,2 % og 0 % af patienterne behandlet med hhv. ozanimod 0,92 mg og placebo. I vedligeholdelsesperioden blev hypertension rapporteret hos 2,2 % af patienterne i hver behandlingsarm. Hypertensiv krise blev rapporteret hos to patienter behandlet med ozanimod, og disse patienter kom sig uden behandlingsafbrydelse. Ligeledes blev hypertensiv krise rapporteret hos én patient, der modtog placebo [8].

Bradyarytmi (langsom puls)

Efter den indledende dosis ozanimod 0,23 mg forekom den største gennemsnitlige reduktion fra baseline i siddende/liggende hjertefrekvens efter 5 timer på dag 1 (fald på

0,7 slag i minuttet i kliniske studier af UC og 1,2 slag i minuttet i kliniske studier af MS) og vendte tilbage mod baseline efter 6 timer. Ved fortsat dosisoptrapning ozanimod blev der ikke rapporteret klinisk relevante reduktioner i hjertefrekvens.

Under induktionsperioden i kliniske studier af UC blev bradykardi rapporteret på dagen for behandlingsstart (Dag 1) hos 0,2 % og 0 % af patienter behandlet med hhv. ozanimod og placebo. Efter Dag 1 blev bradykardi rapporteret hos 0,2 % af patienterne, der blev behandlet med ozanimod. Under vedligeholdelsesperioden blev der ikke rapporteret tilfælde af bradykardi.

Der er ligeledes rapporteret tilfælde af bradykardi ved behandling af ozanimod til multipel sklerose [8].

Makulært ødem

På tværs af de kliniske studier af inflammatorisk tarmsygdom og attackvis multipel sklerose er der rapporteret hhv. to og syv bekræftede tilfælde af makulært ødem, svarende til en samlet frekvens på 0,3 % hos den samlede studiepopulation (9 ud af 3441 patienter).

Alle tilfælde af makulært ødem blev rapporteret blandt patienter med risikofaktorer eller komorbiditeter, som er kendt for at forårsage makulært ødem. Dog blev der ikke rapporteret tilfælde af makulært ødem blandt patienter i kontrolarmene i de kliniske studier [36].

Absolut lymfocytal

Baseret på data fra Rieder et al. [31] havde patienter i behandling med ozanimod en gennemsnitlig reduktion i absolut lymfocytal (*absolute lymphocyte count*; ALC) på 47 % målt fra baseline og frem til sidste vurdering (op til 96 uger). For 5,3% af patienterne (n = 60) blev der undervejs i studieperioden målt et ALC-niveau $< 0,2 \times 10^9/L$. I størstedelen af patienterne (98,3%; n = 59), var ALC-niveauerne $\geq 0,2 \times 10^9/L$ ved tidspunktet for database cut. Hos 89,8 % af patienterne steg ALC-niveauerne til $\geq 0,2 \times 10^9/L$, mens patienten var i fortsat behandling med ozanimod [31].

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Reduktion af antallet af lymfocytter er forbundet med immunosuppression og den sjældne sygdom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en hjerneinfektion forårsaget af John Cunningham-virus (JCV), som typisk opstår hos immunkompromitterede patienter og kan føre til døden eller svær invaliditet. Forekomsten af PML er forbundet med nogle sygdomme og immunsuppressive lægemidler. PML er blevet indberettet hos patienter i behandling med S1P-receptormodulatorer samt med andre lægemidler mod colitis ulcerosa og multipel sklerose. Et potentielt tilfælde af PML er derudover rapporteret i ozanimod OLE-studiet for attackvis multipel sklerose [8,37].

Herpes infektioner

I kliniske studier af UC blev herpes zoster rapporteret hos 0,4 % og 0 % af patienterne, der blev behandlet med hhv. ozanimod 0,92 mg og placebo i induktionsperioden. I vedligeholdelsesperioden blev herpes zoster rapporteret hos 2,2 % af patienterne, der

blev behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,4 % af patienterne, der fik placebo. Ingen tilfælde var alvorlige eller dissemineret.

Maligniteter

Baseret på eksponering af ozanimod over 1922 patientår, er incidensraten af maligniteter 0,63 pr. 100 patientår og 0,31 pr. 100 patientår, når non-melanom hudkræft ikke medtages [29]. Der er ikke vist en forskel i forekomsten af maligniteter i de kliniske studier af ozanimod sammenlignet med baggrundsfrekvensen rapporteret blandt patienter med multipel sklerose [37].

Kutane neoplasmer

I kliniske studier af colitis ulcerosa havde én patient (0,2 %) i induktionsperioden pladecellekarcinom i huden og én patient (0,4 %) havde basalcellekarcinom i vedligeholdelsesperioden. Der var ingen tilfælde hos patienter, der fik placebo [8]. Da der er en mulig risiko for kutane neoplasmer forbundet med behandling med S1P modulatorer, er risikoen for maligniteter på huden fremhævet i produktresuméet.

Langtidsbivirkninger

Ozanimod har er et nyt lægemiddel, der kun har været på markedet i få år, og informationer om mulige langtidsbivirkninger er derfor begrænsede. Medicinrådet bemærker, at risikoen for langtidsbivirkninger er bedre belyst for lægemidlet fingolimod, som er indiceret til behandling af attackvis multipel sklerose. Fingolimod fik markedsføringstilladelse EU i 2011 og har dermed i langt flere år været benyttet i klinisk praksis. Fingolimod er som ozanimod en sphingosine 1-phosphate receptor modulator, men sammenlignet med fingolimod har ozanimod en mere selektiv binding, idet ozanimod kun binder til receptor subtyperne 1 og 5. Ved behandling med fingolimod er der rapporteret en række bivirkninger, bl.a. forskellige kræftformer (hudkræft, malignt melanom inkl. pladecellekarcinom og merkelcellekarcinom, lymfom, Kaposis sarkom), PML og herpes infektioner [38]. En oversigt over bivirkningsprofilerne for hhv. ozanimod og fingolimod er vist i bilag 6.4.

Baseret på den ensartede virkningsmekanisme for de to lægemidler vurderer Medicinrådet, at bivirkningsprofilerne for langsigtede bivirkninger kan være ens.

Opsummering af sikkerhedsprofilen for ozanimod

De hyppigste bivirkninger er nasopharyngitis, forhøjet ALAT og forhøjet GGT. Der er endvidere observeret lymfopeni, makulært ødem, hypertension og bradykardi. De mere alvorlige bivirkninger inkluderer herpes infektioner og PML. De langsigtede bivirkninger er endnu ikke tilstrækkeligt belyst, men Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for ozanimod kan være overensstemmende med fingolimods. Derfor mener Medicinrådet, at der foreligger en risiko for andre, alvorlige bivirkninger ved langsigtet brug af ozanimod.

Sikkerhedsprofiler for komparatorerne

Anti-TNF-alfa antistoffer/anti-TNF-alfa-hæmmere (adalimumab, infliximab, golimumab)

De hyppigste bivirkninger for denne gruppe er øvre og nedre luftvejsinfektioner, hovedpine, muskuloskeletale smerter og hududslæt (eksematøse - psoriasislignende). De mere alvorlige bivirkninger er hepatitis B virus-reakivering, kongestivt hjertesvigt, alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose) samt forskellige maligne sygdomme som leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle lymfom. Der er også set alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune bivirkninger som leukopeni, pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniserende sygdom samt systemisk lupus erythematosus/lupus-lignende syndrom og Stevens-Johnson syndrom [39–41].

Anti-IL12p40/IL-23 antistof (ustekinumab)

De hyppigste rapporterede bivirkninger (> 5 %) i klinisk kontrollerede forsøg er øvre luftvejsinfektioner (især nasopharyngitis) og hovedpine. De mest alvorlige bivirkninger er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, forsinkede hypersensitivitetsreaktioner og angioødem [42].

Anti-alfa4beta7 integrin antistof (vedolizumab)

De mest almindeligt forekommende bivirkninger er infektioner (f.eks. nasopharyngitis, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, influenza og sinusitis) samt hovedpine, kvalme, feber, træthed, hoste og ledsmerter. Der er desuden rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (dyspnø, bronkospasme, urticaria, blussen, udslæt, kardiovaskulær påvirkning) [43] samt hos nogle hudproblemer med psoriasislignende udslæt.

For øvrige generelle overvejelser vedr. sikkerheden ved behandling af BMSL henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa [32].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Ud fra resultaterne for netværksmetaanalyserne ses der ingen statistisk signifikante forskelle mellem ozanimod og de øvrige lægemidler i forhold til sikkerhed. Derudover ligger OR for alle lægemidlerne ved både induktion og vedligeholdelsesbehandling på ca. 1 eller derunder.

Medicinrådet vurderer samlet set, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab er sammenlignelige [32]. Medicinrådet vurderer dog, at ozanimod muligvis har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler, idet ozanimod er forbundet med en øget risiko for bl.a. forstyrrelser i hjertefrekvensen, hypertension, forhøjede leverenzymmer og herpes zoster. Længerevarende brug af ozanimod kan endvidere være forbundet med andre, alvorlige bivirkninger, som endnu ikke er tilstrækkeligt belyst, herunder PML.

2.6 Andre overvejelser

I produktresumeeet fremgår det, at ozanimod ikke må anvendes af kvinder, som er gravide eller ikke anvender sikker kontraception, idet der er et væsentligt teratogent potentiale ved terapeutiske doser [8]. Derfor vurderer Medicinrådet, at ozanimod ikke er en relevant behandling til kvinder, som har eller kan få et ønske om graviditet.

Derudover fremgår det i produktresumeeet, at patienter, der ikke har dokumenteret immunitet mod varicella zoster-virus, anbefales at blive vaccineret mod herpes zoster forud for behandling med ozanimod. Endvidere skal der forud for behandling foretages elektrokardiogram (EKG) [8]. Derudover vurderer Medicinrådet, at der ved behandling med ozanimod bør være opmærksomhed forbundet med risikoen for hudkræft.

Ovennævnte forhold kan betyde, at behandling med ozanimod ikke kan tilbydes til alle patienter, hvor behandlingen ellers kunne være relevant.

2.7 Øvrige forhold

2.7.1 Kriterier for dosisreduktion og seponering

Ansøger angiver, at behandling med ozanimod bør seponeres, hvis patienten ikke længere opnår klinisk effekt. Der foreligger ikke data vedr. dosisreduktion, og det er ikke muligt for Medicinrådet at vurdere, hvorvidt intervalforkortelse eller dosisøgning vil blive anvendt i klinisk praksis.

2.8 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet har ønsket at sammenligne effekt og sikkerhed af ozanimod med de lægemidler, der er ligestillet som førstevalg til hhv. BMSL-naive og -erfarne patienter i Medicinrådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa. For BMSL-naive patienter har ansøger derfor foretaget en indirekte sammenligning af ozanimod, golimumab, infliximab og vedolizumab, mens der for BMSL-erfarne er foretaget en indirekte sammenligning af ozanimod, adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab.

Netværksmetaanalyserne, særligt for BMSL-naive patienter, er baserede på få studier, hvilket medfører en markant usikkerhed i netværkene. De indirekte sammenlignende analyser er derudover opdelt ift., om studierne anvender treat-through eller re-randomiseret design, hvilket yderligere reducerer netværket af studier. De begrænsede netværk gør det vanskeligt at sammenligne effekt og sikkerhed på tværs af de to typer af studiedesign. Endvidere ses der forskellige former for heterogenitet mellem de inkluderede studier, herunder forskelle i definitionerne af BMSL-naive og -erfarne patienter, opfølgningstider for effektmålene og placebo respons. For effektmålet mukosal heling er der derudover forskel i, om studierne har anvendt central eller local reading. Samlet set er de sammenlignende analyser derfor behæftet med betydelig usikkerhed.

Baseret på de indirekte sammenlignende analyser kan der kun ses få betydende forskelle mellem ozanimod og enkelte af de øvrige lægemidler, men den statistiske styrke af analyserne kan være for lav til at detektere en sådan forskel. Idet Medicinrådet har valgt at basere vurderingen af ozanimod på en sammenligning mellem ozanimod og en gruppe af ligestillede lægemidler, accepterer Medicinrådet, at der kan være mindre forskelle i effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne.

Medicinrådet vurderer, at der endnu kun foreligger begrænsede data for potentielle bivirkninger, som kan være forbundet med behandling med ozanimod. De kliniske studier har for kort opfølgningstid til, at eventuelle langsigtede bivirkninger bliver belyst.

De inkluderede studier for ozanimod har lav risiko for bias. Ligeledes har de kliniske studier, som er inkluderet for komparatorerne, overordnet set lav risiko for bias. For en gennemgang af risikoen for bias i de inkluderede studier henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. colitis ulcerosa [32]. Overordnet set er evidensens kvalitet lav, idet der er forbehold for unøjagtighed (brede konfidensintervaller i de sammenlignende analyser) og inkonsistens (for flere effektmål er der kun inkluderet data for et givent lægemiddel fra ét klinisk studie).

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, da de mener, at ozanimod er ikke-inferiør overfor alle komparatorerne både i forhold til effekt og sikkerhedsprofil. I analysen har ansøger inkluderet omkostninger til lægemidler, administration, monitorering, bivirkninger og patientomkostninger.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en analyse med begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 1,5 år, og omkostninger efter første år diskonteres med 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at det kun er nødvendigt at sammenligne behandling med ozanimod med behandling med henholdsvis infliximab for de BMSL-naive patienter og adalimumab for de BMSL-erfarne patienter, da de er de respektive førstevalg i lægemiddelrekommandationen. Derfor vil Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse udelukkende tage udgangspunkt i disse komparatorer. Infliximab administreres i modellen intravenøst, imens adalimumab administreres ved subkutan injektion. Infliximab og adalimumab vil herefter benævnes som komparator for hhv. de BMSL-naive og for de BMSL-erfarne, hvor en sondring mellem de to er nødvendig.

Ansøgers tidshorisont på 1,5 år omfatter både induktion- og vedligeholdelsesbehandling. Længden af tidshorisonten tager højde for, at behandlingseffekten aftager hos ca. hver 3. patient inden for det første år. En tidshorisont på 1,5 år er ligeledes anvendt i Medicinrådets omkostningsanalyse vedr. ligestillede lægemidler til colitis ulcerosa [44],

og Medicinrådet accepterer derfor ansøgers tidshorizont. Grundet usikkerhed forbundet med estimatet af tidshorizont, vælger Medicinrådet at foretage følsomhedsanalyser med en tidshorizont på hhv. 1 år og 2 år, for at undersøge hvorledes dette påvirker resultatet af hovedanalysen.

3.2 Model

I indsendte model befinder alle patienterne sig i et stadie, når behandlingen initieres, kaldet induktionsfasen. Hvis patienterne responderer på behandlingen, vil de bevæge sig til vedligeholdelsesfasen af behandlingen. Her befinder patienterne sig i den resterende del af modellens tidshorizont. Ansøger antager, at alle patienter vil respondere på behandling og derved gå fra induktionsfasen til vedligeholdelsesfasen. Ansøger antager, at behandlingens længde for alle lægemidlerne er ens, hvilket tager udgangspunkt i antagelsen om ens effekt og bivirkningsprofil.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelser vedrørende valg af model, behandlingens længde samt antagelser omkring behandlingsrespons er retvisende. Som tidligere nævnt vurderer Medicinrådet, at der er risiko for alvorlige langtidsbivirkninger ved behandling med ozanimod, men da disse endnu ikke er dokumenterede i kliniske studier og grundet den korte tidshorizont i modellen, er risikoen for alvorlige bivirkninger ikke indregnet i modellen. Dermed godtages ansøgers inklusion af bivirkninger ligeledes.

3.3 Omkostninger

Ansøger inkluderer lægemiddeldomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger samt patientomkostninger for både interventionen og komparatorerne.

Medicinrådets vurdering af inkluderede omkostninger

Medicinrådet er enig i de inkluderede omkostningsgrupper. Generelt vurderer Medicinrådet, at behandlingen af BMSL-naive og -erfarne patienter ikke varierer i hverken enhedsomkostninger eller ressourceforbrug. Dermed skelnes der i den sundhedsøkonomiske analyse ikke imellem BMSL-naive og -erfarne patienter ift. ressourceforbrug og omkostninger, men udelukkende ift. den anvendte komparator.

3.3.1 Lægemiddeldomkostninger

Ansøger anvender lægemiddeldoser fra de respektive lægemidlers produktresuméer og har i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning angivet lægemiddelpriserne i AIP, se Medicinrådets Metodevejledning [45]. Efter interviews med kliniske eksperter, mener ansøger, at der kan være tilfælde, hvor patienter vil modtage en øget dosis i vedligeholdelsesfasen. Derfor har ansøger foretaget følsomhedsanalyser, hvor de har antaget, at 30% af patienter i behandling med komparator vil modtage en øget dosis i vedligeholdelsesfasen. For komparatoren til de BMSL-naive patienter antager

ansøger en dosisøgning fra 5 mg/kg til 10 mg/kg, imens ansøger for komparatoren til de BMSL-erfarne patienter antager en dosisøgning fra 40 mg til 80 mg.

Ansøger antager, at en dansk patient i gennemsnit vejer 75 kg, og anvender dette estimat ved beregning af dosis for lægemidler, der har vægtbaseret dosering.

Ansøger antager i sin hovedanalyse, at der er deling af hætteglas, og derfor ikke vil være spild forbundet med IV-behandlingerne. Ansøger antager heller ikke spild ved SC-behandling eller ved oral behandling.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet ændrer lægemiddelomkostningerne i hovedanalysen, således at de bygger på sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP), se tabel 3-1.

Tabel 3-1. Lægemiddelpriser anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse (SAIP)

	Styrke	Pris pr. pakke [DKK]
Ozanimod	0,23 mg / 0,46 mg (startpakke)	■
	0,92 mg	■
Infliximab	100 mg	■
Adalimumab	40 mg	■

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelser vedrørende patientvægt og spild er retvisende. Medicinrådet vurderer videre, at en dosisøgning for komparator vil kunne forekomme, og finder også ansøgers tilgang til dosisøgning retvisende. Endvidere vurderer Medicinrådet, at en dosisøgning ved behandling med ozanimod også vil kunne forekomme, hvorfor der også foretages følsomhedsanalyser af dette. Det er dog usikkert i hvilket omfang, hvorfor Medicinrådet foretager følsomhedsanalyser, hvor henholdsvis 15 % og 30 % af patienterne, i behandling med ozanimod, modtager hhv. 50 % og 100 % højere dosis end i hovedanalysen.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til administration af lægemidlerne og monitorering af patienterne.

Medicinrådet har opdateret alle inkluderede omkostninger baseret på DRG-takster, således at disse afspejler gældende satser i 2022.

Administrationsomkostninger

Ozanimod er en oral terapi, og patienten kan derfor selv stå for administration af lægemidlet. Ansøger har antaget, at 85 % af patienterne, der modtager et lægemiddel, der administreres subkutant, står for administrationen selv, mens de resterende 15 % antages at have behov for assistance i forbindelse med administration af lægemidlet.

Ansøger anvender en enhedsomkostning forbundet med dette på 348,41 DKK opgjort på baggrund af administrationsomkostninger for subkutan injektion ved golimumab i Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt [46]. Taksten er udregnet på baggrund af de årlige omkostninger forbundet med subkutan injektion med golimumab, som er divideret med antallet af årlige injektioner. Til intravenøs infusion med infliximab har ansøger anvendt DRG-taksten for et ambulante besøg på hospitalet, som takseret til 2.277 DKK.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at enhedsomkostningen for assistance med subkutan administration af adalimumab er forbundet med DRG-taksten for et ambulante besøg på hospitalet, som takseres til 2.358 DKK (DRG-takster 2022: 06MA98). Medicinrådet ændrer derfor ansøgers anvendte enhedsomkostning til DRG-taksten for et ambulante besøg. Ligeledes opdaterer Medicinrådet også DRG-taksten for et ambulante besøg ved administration af intravenøse behandlinger til taksten for 2022.

Medicinrådet ændrer endvidere antagelsen om, at 15 % af patienterne, der modtager et lægemiddel, der administreres subkutant, har behov for assistance i administrationen af lægemidlet. Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at det maksimalt er 5 % af de pågældende patienter, der har brug for assistance i administrationen af lægemidlet.

Medicinrådet tillægger yderligere en omkostning for oplæring i subkutan injektion for 95 % af patienterne, der modtager et lægemiddel, der administreres subkutant, og som står for administration selv. Dette takseres til 2.358 DKK (DRG-takster 2022: 06MA98) ved første subkutane injektion i induktionsfasen.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer i den sundhedsøkonomiske analyse også flere forskellige monitoreringsomkostninger forbundet med behandlingen med ozanimod og komparatorerne. Disse har ansøger opgjort pba. lægemidternes produktresuméer samt interviews med kliniske eksperter.

Ifølge ozanimods produktresumé vil nogle patienter med kardiale komplikationer kræve yderligere monitorering i forbindelse med behandlingsopstart. Ansøger inkluderer i forbindelse med dette en engangsomkostning for 5 % af patienterne til at dække omkostningerne ved den ekstra monitorering. Ansøger har for relevante monitoreringsparametre gjort brug af en mikrobaseret tilgang, dog uden inklusion af lønninger til sundhedsfagligt personale. Ansøger har antaget, at 2,5 % af patienter i behandling med ozanimod eller en af komparatorerne skal vaccineres imod varicella-zoster.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ekskluderer alle monitoreringsomkostninger, hvor der ikke vurderes at være forskel i monitoreringsfrekvenserne ved ozanimod og komparatorerne. Dette, vurderer Medicinrådet, gælder for afføringsprøver, blodprøver, røntgen, pneumoni- og influenza vaccine, test for hhv. TB, hepatitis B og C. I vedligeholdelsesfasen gælder dette yderligere for EKG, koloskopier, varicella-zoster vaccination og varicella-zoster virus

antistof-test. Derudover ændrer Medicinrådet opgørelsen af omkostningerne, således at den bygger på en makrobaseret tilgang med DRG-takster.

Medicinrådet ændrer antagelsen om, at 5 % af patienterne på ozanimod vil have kardiale komplikationer, der kræver yderligere monitorering i forbindelse med behandlingsopstart, hvilket der vil være en engangsomkostning forbundet ved. Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at det drejer sig om 10 % af patienterne, og at der vil være løbende opfølgning med monitorering for hypertension og kardiale komplikationer. Medicinrådet tilføjer derfor to yderligere monitoreringsbesøg. Medicinrådet vurderer, at udgifter til vaccination imod varicella-zoster virus i induktionsfasen kun er relevant for behandling med ozanimod, da denne vaccination jf. produktresuméerne kun er et krav ved behandling med ozanimod til patienter uden tidligere påvist varicella-zoster infektion. Det samme gør sig gældende for varicella-zoster virus antistof-test. Medicinrådet vurderer yderligere, at patienter i behandling med ozanimod årligt skal have foretaget en undersøgelse grundet den øgede risiko for hudkræft. Dette takseres til 231,98 DKK (Takstkort 21A, Dermatologi-venerologi). Medicinrådet tilføjer omkostninger for graviditetstest til kvindelige patienter på ozanimod i vedligeholdelsesfasen, hvor det vurderes at der udføres en test hver 2. måned i forbindelse med udlevering af medicin. Dette svarer til et gennemsnit på 4,25 graviditetstests i vedligeholdelsesfasen. Således inkluderer Medicinrådet monitoreringsfrekvenser og -omkostninger som vist i hhv. Tabel 3-2 og 3-3.

Tabel 3-2. Monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger i induktionsfasen

	VZV IgG test	EKG	Varivax vaccination	Graviditetstest
Ozanimod	0,5	1	0,025	0,5
Infliximab	0	0	0	0
Adalimumab	0	0	0	0
Omkostning (DKK)	774	176	745	29
Kilde	SSI: Human alphavirus 3 (Varicella-zoster virus) antibody (R-No 277)	LMV Laboratorie-medicinsk Vejledning	Medicinpriser.dk	LMV Laboratorie-medicinsk Vejledning

Tabel 3-3. Monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger i vedligeholdelsesfasen

	Graviditetstest	Hudlægekontrol
Ozanimod	4,25	1,5
Infliximab	0	0

	Graviditetstest	Hudlægekontrol
Adalimumab	0	0
Omkostning (DKK)	29	232
Kilde	LMV Laboratoriemedicinsk Vejledning	Speciallæge Takstkort 21A, ydelse 3115

3.3.2 Bivirkningsomkostninger

Der er både bivirkninger associeret med induktions- og vedligeholdelsesfasen. Derudover skelner ansøger mellem alvorlige infektioner og malignitet.

Ansøger har estimeret patienternes sandsynlighed for at opleve de respektive bivirkninger og maligniteter via en evidensgennemgang. Ansøger beregner to ugers behandlingsspecifikke sandsynligheder for at opleve hver bivirkning og malignitet ud fra de identificerede årlige sandsynligheder ved at dividere disse med 26.

Tabel 3-4. To ugers sandsynlighed for bivirkninger

	Alvorlige infektioner	Malignitet	Kilde
Induktionsfase:			
Ozanimod	0,05%	0,05 %	[29]
Infliximab	0,19 %	0,03 %	[47]
Adalimumab	0,31 %	0,10 %	[15,48]
Vedligeholdelsesfase:			
Ozanimod	0,05 %	0,05 %	[29]
Infliximab	0,19 %	0,03 %	[47]
Adalimumab	0,06 %	0,03 %	[15]

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af bivirkningerne listet i tabel 3-5.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet er enige i alle de inkluderede bivirkningsomkostninger og vurderer, at de stemmer overens med bivirkninger fremhævet i produktresuméerne samt i de kliniske

studier. Dog ændrer Medicinrådet taksten for lungebetændelse, således at den gælder lungebetændelse hos 18-59 årige patienter. Medicinrådet vurderer at dette er mere passende, sammenlignet med ansøgers oprindelige valg af DRG-takst for lungebetændelse hos patienter på +60 år. Alle enhedsomkostninger er blevet opdateret til nutidige DRG-takster.

På baggrund af klinisk erfaring med lægemidlet fingolimod vurderer Medicinrådet, at der kan være flere alvorlige langsigtede bivirkninger ved brugen af ozanimod end ved brugen af komparatorerne. Disse har dog ikke været mulige at inkludere i Medicinrådets hovedanalyse grundet manglende klinisk evidens.

Tabel 3-5. Inkluderede bivirkninger og anvendte enhedsomkostninger

	Andel af patienter	Enhedsomkostning (DKK)	DRG 2022
<i>Alvorlige</i>			
Blindtarmsbetændelse	0,24	33.416	06MP17 & 06MP18
Infektion med clostridium difficile	0,08	26.951	06MA10
Lungebetændelse	0,16	30.912	04MA14
Diverse infektioner	0,24	40.002	18MA08
Mave-, tarmbetændelse	0,08	26.951	06MA10
Urinvejsinfektion	0,08	27.401	11MA07
Infektion i de øvre luftveje	0,12	30.677	03MA04
<i>Malignt</i>			
Tyktarmskræft	0,25	111.484	06MP10
Brystkræft	0,08	35.099	09MA08
Prostatakræft	0,08	106.463	11MP12
Basalcelle- eller pladecellekarcinomer	0,50	3.698	09PR03
Lunge neoplasmer	0,08	100.811	04MP02

3.3.3 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i forbindelse med administration af lægemidler, hvis de administreres af sundhedsfagligt personale, og i forbindelse med monitoreringsbesøg på hospitalet. Til at estimere omkostninger for patientens tidsforbrug bruger ansøger en enhedsomkostning på 179 DKK/time, og til at estimere transportomkostning anvender ansøger en enhedsomkostning på 98,56 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang, men vurderer, at patientomkostninger ved konsultation ifm. oplæring i subkutan injektion ligeledes skal inkluderes. Medicinrådet benytter samme omkostning for transport pr. besøg til monitoreringsbesøg ved hudlægen som ved andre besøg.

Medicinrådet vurderer, at undersøgelsen hos hudlægen i gennemsnit vil tage 30 minutter. Dertil vurderer Medicinrådet samtidig, at konsultation ifm. oplæring i subkutan injektion kræver samme mængde tid som almindelig konsultation ifm. subkutan injektion. Medicinrådet opdaterer de anvendte enhedsomkostninger til de nyeste takster for 2022, se Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger [49].

Tabel 3-6. Patienttid ved behandling og monitorering

Aktivitet	Patienttid
Konsultation ifm. SC-injektion	0,75 time
Konsultation ifm. oplæring i SC-injektion	0,75 time
Undersøgelse hos hudlæge	0,5 time
Ambulantbesøg IV-administration	1,5 time
Ambulant besøg	6 timer
Blodprøve	1,5 time
Røntgen	1,5 time
HBV-test	1,5 time
EKG	1,5 time

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Ændringerne, som Medicinrådet har foretaget fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 3-7.

Tabel 3-7. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Andel, der har behov for assistance ved subkutan medicinering	15 %	5 %	Afsnit 3.3.2
Andel, der har behov for yderligere monitorering ved behandlingsstart	5 %	10 %	Afsnit 3.3.2
Komparator:	Alle BMSL inkluderet i Medicinrådets behandlingsvejledning, undtagen golimumab	Infliximab til BMSL-naive og adalimumab til BMSL-erfarne	

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Hovedantagelsen bag ansøgers såvel som Medicinrådets hovedanalyse er, at ozanimod er ikke-inferiør i behandlingen af colitis ulcerosa, sammenlignet med infliximab til BMSL-naive patienter og adalimumab til BMSL-erfarne patienter.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for ozanimod sammenlignet med infliximab til BMSL-naive patienter samt ozanimod sammenlignet med adalimumab til BSML-erfarne patienter fremgår af tabel 3-8 og 3-9.

Tabel 3-8. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for BMSL-naive patienter, diskonterede tal

	Ozanimod (DKK)	Infliximab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	362	25.807	-25.446
Monitoreringsomkostninger	3.261	0	3.261
Patientomkostninger	733	4.508	-3.775
Bivirkningsomkostninger	1.114	3.045	-1.931

	Ozanimod (DKK)	Infliximab (DKK)	Forskel (DKK)
Totale omkostninger	████	████	████

Tablet 3-9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for BMSL-erfarne patienter, diskonterede tal

	Ozanimod (DKK)	Adalimumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemeddelomkostninger	████	████	████
Administrationsomkostninger	362	8.816	-8.455
Monitoreringsomkostninger	3.261	0	3.261
Patientomkostninger	733	1.168	-435
Bivirkningsomkostninger	1.114	1.810	-696
Totale omkostninger	████	████	████

Af ovenstående tabeller fremgår det tydeligt, at differencen i lægemiddelomkostninger ved sammenligning af ozanimod og de udvalgte komparatorer er afgørende for det samlede udfald. Forskellen i lægemiddelomkostninger er dog forventelig, da ozanimod er sammenlignet med biosimilært adalimumab og infliximab.

I Medicinrådets hovedanalyse for BMSL-naive patienter er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient ved ibrugtagning af ozanimod █████ DKK over et forventet behandlingsforløb på 1,5 år. Ved brug af AIP resulterer analysen i en inkrementelomkostning ved ibrugtagning af ozanimod til BMSL-naive patienter på 29.483 DKK over samme periode.

For de BMSL-erfarne patienter bliver de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient █████ DKK over et forventet behandlingsforløb på 1,5 år. Ved brug af AIP resulterer analysen i en inkrementelomkostning ved ibrugtagning af ozanimod til BMSL-erfarne patienter på 102.583 DKK over samme periode.

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en række deterministiske følsomhedsanalyser på baggrund af forskellige antagelser og usikkerheder forbundet med analysen. Medicinrådet vurderer, at kun én af disse analyser er relevant at præsentere.

Den inkluderede følsomhedsanalyse undersøger betydningen af en tidshorisont på 1 år. Dertil har Medicinrådet tilføjet en tilsvarende følsomhedsanalyse med en tidshorisont på

2 år. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følsomhedsanalyser, der undersøger, hvorledes resultatet påvirkes, hvis dosis af ozanimod og komparatorerne øges med henholdsvis 50 % og 100 % for henholdsvis 15 % og 30 % af patienterne. Da den langsigtede bivirkningsprofil for ozanimod muligvis er mere alvorlig end for komparatorerne, er det uklart, hvor stor en andel af patienterne, der vil få øget behandlingsdosis, og hvor meget dosis øges. Derfor undersøges flere forskellige scenarier.

Tabel 3-10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen for BSMML-naive patienter, DKK

Parameter	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen	■
Resultatet af følsomhedsanalyser	
1-årig tidshorisont	■
2-årig tidshorisont	■
50 % dosisøgning af ozanimod for 15 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	■
50 % dosisøgning af ozanimod for 30 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	■
Eller	
100 % dosisøgning af ozanimod for 15 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	
100 % dosisøgning af ozanimod for 30 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	■

Tabel 3-11. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen for BMSL-erfarne patienter, DKK

Parameter	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen	■
Resultatet af følsomhedsanalyser	
1-årig tidshorisont	■
2-årig tidshorisont	■
50 % dosisøgning af ozanimod for 15 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	■

Parameter	Inkrementelle omkostninger (DKK)
50 % dosisøgning af ozanimod for 30 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	■
Eller	
100 % dosisøgning af ozanimod for 15 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	
100 % dosisøgning af ozanimod for 30 % af patienter og samtidig dosisøgning af komparatorer	■

Medicinerådet vurderer på baggrund af følsomhedsanalyserne, at tidshorizonten for behandling har betydning for resultaterne af hovedanalysen. Derudover har den anvendte dosis betydning for resultatet af hovedanalysen, idet prisen for ozanimod er en del højere end prisen på komparatorerne.

4. Budgetkonsekvenser

Medicinerådet præsenterer i denne sag ikke en budgetkonsekvensanalyse, da ozanimod kommer til at indgå i hyppige udbud, enten som en del af Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler eller i udbuddet for multipel sklerose. Det er dermed ikke muligt at give et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel ozanimod vil opnå over de næste fem år.

5. Diskussion

Medicinerådet vurderer, at den kliniske effekt af ozanimod til behandling af moderat til svær colitis ulcerosa er sammenlignelig med de lægemidler, som i Medicinerådets behandlingsvejledning er ligestillet som førstevalg hos BMSL-naive og -erfarne patienter. Medicinerådets vurdering baserer sig på de effektmål, hvor det har været muligt at udføre en indirekte sammenligning af ozanimod og de øvrige lægemidler. Resultaterne for de indirekte sammenligninger er dog forbundet med en vis usikkerhed, idet sammenligningerne er udført på baggrund af få studier.

Medicinerådet vurderer, at sikkerheden ved behandling med ozanimod er ringere end ved de øvrige lægemidler. For effektmålet alvorlige uønskede hændelser kunne der på baggrund af de sammenlignede analyser ikke ses forskel mellem ozanimod og de øvrige lægemidler ift. hændelsesfrekvenser. For ozanimod er der dog rapporteret øget risiko for en række bivirkninger såsom ændringer i hjertefrekvens, hypertension, forhøjede leverenzymers og herpes infektioner. Derudover er der ved behandling med ozanimod en potentiel risiko for PML og kutane neoplasmer. Ozanimod har kun været anvendt i klinisk

praksis i få år, og risikoen for alvorlige, langsigtede bivirkninger er derfor ikke tilstrækkeligt belyst. Medicinrådet vurderer dog, at der er en risiko for, at der er en sammenlignelig klasseeffekt for ozanimod og fingolimod. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at bivirkningsprofilen for ozanimod kan være mere alvorlig end for de øvrige lægemidler.

Medicinrådet bemærker derudover, at ozanimod iflg. produktresuméet er kontraindiceret til behandling af kvinder, som er gravide eller ikke anvender sikker kontraception. Forud for behandling med ozanimod anbefales patienter, der ikke har immunitet overfor varicella zoster-virus, at blive vaccineret mod herpes zoster. Derudover skal der foretages EKG. Derudover vurderer Medicinrådet, at der ved behandling med ozanimod bør være opmærksomhed forbundet med risikoen for hudkræft. Medicinrådet vurderer, at disse forhold kan betyde, at behandling med ozanimod ikke kan tilbydes til alle patienter, hvor behandlingen kunne være relevant.

Ozanimod administreres som en oral kapsel, mens de øvrige lægemidler administreres enten som en subkutan injektion (adalimumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab) eller som en intravenøs infusion (infliximab og vedolizumab). Ozanimod kan derfor være et mere bekvemt behandlingsalternativ for nogle patienter.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger ved at anbefale ozanimod som mulig standardbehandling til [REDACTED] DKK for BMSL-naive patienter og til [REDACTED] DKK for BMSL-erfarne patienter. Dog bemærkes det, jævnfør Tabel 3-8 og 3-9, at bivirkningsomkostninger i hovedanalysen er højere for komparatorerne end for ozanimod. På baggrund af klinisk erfaring med lægemidlet fingolimod kan det ikke udelukkes, at der vil være flere langsigtede bivirkninger ved ozanimod end ved brugen af komparatorerne. Dette har dog ikke været muligt at inddrage i den sundhedsøkonomiske model, grundet manglende langsigtede kliniske studier af sikkerheden af behandling med ozanimod. På den baggrund forventes det derfor, at udgiften til behandling med ozanimod er underestimeret ift. komparatorerne.

6. Bilag

6.1 Studiekarakteristik for de kliniske studier

Tabel 6-1. Karakteristik for inkluderede kliniske studier

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af induktionsbehandling/ vedligeholdelsesbehandling
Ozanimod-studier						
TRUE NORTH [NCT02435992] [14] Re-randomiseret design	BMSL-naive og -erfarne	Ozanimod 0,92 mg én gang dagligt (cohort 1: n = 429, cohort 2: n = 367)	Placebo (n = 216)	Klinisk remission efter induktions- behandling	Klinisk remission (uge 10 og 52), klinisk respons (uge 10 og 52), systemisk steroidfri remission (uge 52), endoskopisk forbedring (uge 10 og 52), mukosal heling (uge 10 og 52), histologisk remission (uge 10 og 52), vedligeholdelse af remission (uge 52), varig klinisk remission (uge 52), AEs.	10 uger/52 uger
TOUCHSTONE [NCT01647516] [20] Re-randomiseret design	BMSL-naive og -erfarne	Ozanimod 0,92 mg én gang dagligt (n = 67)	Placebo (n = 65)	Klinisk remission efter induktions- behandling	Klinisk respons, mukosal heling, histologisk remission og ændring i Mayo score ved uge 8. Klinisk respons, klinisk remission, histologisk remission og mukosal heling ved uge 32. AEs.	10 uger/32 uger

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af induktionsbehandling/ vedligeholdelsesbehandling
Adalimumab-studier						
ULTRA 1 [NCT00385736] [15]	BMSL-naive	160 mg uge 0, 80 mg uge 2, 40 mg uge 4 og 6	Placebo	Klinisk remission ved uge 8	Klinisk respons og mukosal heling ved uge 8	8 uger/ NA
Treat-through						
Suzuki et al., 2014 [NA] [11]	BMSL-naive	160 mg uge 0, 80 mg uge 2, 40 mg hver 2. uge	Placebo	Klinisk remission og respons	Mukosal heling, steroidfri remission, IBDQ, AEs.	8 uger/ 52 uger
Treat-through						
ULTRA 2 [NCT00408629] [21]	BMSL-naive og -erfarne	160 mg uge 0, 80 mg uge 2, 40 mg hver 2. uge	Placebo	Klinisk remission	Klinisk respons, mukosal heling, steroidfri remission, IBDQ, AEs	8 uger/ 52 uger
Treat-through						
Golimumab-studier						

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af induktionsbehandling/ vedligeholdelsesbehandling
PURSUIT-SC [NCT00487539] [16] 6-ugers studie	BMSL-naive	200 mg uge 0, 100 mg uge 2	Placebo	Klinisk respons og remission	IBDQ, AEs	6 uger/ NA
PURSUIT-M [NCT00488631] [22] Re-randomiseret	BMSL-naive	50/100 mg hver 4. uge	Placebo	Varig klinisk respons	Klinisk remission, mukosal heling, steroidfri remission, AEs	NA/ 54 uger
PURSUIT-J [NCT01863771] [24] Re-randomiseret	BMSL-naive	200 mg i uge 0, 100 mg i uge 2, 100 mg hver 4. uge	Placebo	Varig klinisk respons	Klinisk remission, steroidfri remission, mukosal heling, IBDQ, AEs	6 uger/ 54 uger
Infliximab-studier						

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af induktionsbehandling/ vedligeholdelsesbehandling
ACT 1 [NCT00036439] [17] Treat-through	BMSL-naive	5 mg/kg, uge 0, 2, 6, 5 mg/kg hver 8. uge	Placebo	Klinisk respons	Klinisk remission, steroidfri remission, mukosal heling, AEs	8 uger/54 uger
ACT 2 [NCT00096655] [17] Treat-through	BMSL-naive	5 mg/kg, uge 0, 2, 6, 5 mg/kg hver 8. uge	Placebo	Klinisk respons	Klinisk remission, steroidfri remission, mukosal heling, AEs	8 uger/30 uger
Jiang et al., 2015 [NA] [25] Treat-through	BMSL-naive	5 mg/kg v. uge 0, 2, 6, 5 mg hver 8. uge	Placebo	Klinisk respons	Klinisk remission, steroidfri remission, mukosal heling, AEs	8 uger/30 uger
Kobayashi et al., 2016 [NA] [27] Re-randomiseret	BMSL-naive	5 mg/kg v. uge 0, 2, 6, 5 mg hver 8. uge	Placebo	Klinisk respons	Klinisk remission, mukosal heling, AEs	8 uger/30 uger
Ustekinumab-studier						

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af induktionsbehandling/ vedligeholdelsesbehandling
UNIFI [NCT02407236] [18]	BMSL-naive og -erfarne	6 mg/kg uge 0, 90 mg hver 8. eller 12. uge	Placebo	Klinisk remission ved uge 8	Endoskopisk forbedring, klinisk respons, ændring i IBDQ score, steroidfri remission	8 uger/ 44 uger
Re-randomiseret						
Vedolizumab-studier						
GEMINI 1 [NCT00783718] [19]	BMSL-naive og -erfarne	300 mg v. uge 0, 2, 300 mg hver 4. eller 8. uge	Placebo	Klinisk respons	Klinisk remission, mukosal heling, varig klinisk respons, steroidfri remission, IBDQ, AEs	6 uger/52 uger
Re-randomiseret						
VISIBLE 1 [NCT02611830] [23]	BMSL-naive og -erfarne	300 mg v. uge 0, 2. Herefter enten 300 mg i.v. hver 4. eller 8. uge eller 108 mg s.c. hver 2. uge.	Placebo + vedolizumab i.v.	Klinisk remission	Endoskopisk forbedring, varig klinisk respons, steroidfri remission, IBDQ, AEs	6 uger/52 uger
Re-randomiseret						

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af induktionsbehandling/ vedligeholdelsesbehandling
Motoya et al., 2019 [NCT02039505] [26]	BMSL-naive og -erfarne	300 mg uge 0, 2, 6, 300 mg hver 8. uge	Placebo	Klinisk respons uge 10, klinisk remission uge 60	Mukosal heling, varig klinisk respons, steroidfri remission, AEs	10 uger/54 uger
Re-randomiseret						
VARITY [NCT02497469] [13]	BMSL-naive og -erfarne	300 mg v. dag 1, uge 2, 6, 300 mg hver 8. uge	Adalimumab 160 mg v. uge 1, 80 mg v. uge 2, 40 mg hver 2. uge	Klinisk remission	Endoskopisk forbedring, steroidfri remission, IBDQ, AEs	NA/54 uger
Treat-through						

6.2 Baselinekarakteristik for de kliniske studier

Tabel 6-2. Baselinekarakteristik for de inkluderede, kliniske studier

Studie og reference	Intervention	N	Alder, år (gns.)	Mænd, %	CRP (mg/L)	Sygdoms-varighed (gns.)	Mayo Score (gns.)	Sygdomsudbredelse, %			Tidligere og/eller tidligere fejlet behandling (%)		Patienter, der tidligere har fejlet på anti-TNF behandling, % ^{a,c}	Samtidig kortikosteroid-behandling, %
								Venstre -sided	Ekstensivt	Andet	Biologiske lægemidler (anti-TNF) ^a	Biologiske lægemidler (non-anti-TNF) ^b		
TRUE NORTH	PBO	216	41,9	66,2	11,1	6,8	8,9	62,0	38,0	NA	30,1	20,4	NR	30,4
	OZA 1 mg	429	41,4	57,1	8,0	6,9	8,9	62,5	37,5	NA	30,3	18,6	NR	34,8
TOUCHSTONE	PBO	65	41,9	54,0	4,9 ^d	6,1	8,6	63	37	NR	15	NR	NR	37
	OZA 0.5 mg	65	38,8	49,0	3,9 ^d	5,9	8,3	63	37	NR	20	NR	NR	34
	OZA 1 mg	67	41,8	72,0	4,3 ^d	6,7	8,5	61	39	NR	19	NR	NR	40
ULTRA 1	PBO	130	37 ^d	63,1	3,2 ^d	5,4 ^d	8,7	32,3	56,2	11,5	NA	NA	NA	67,6
	ADA 80/40 mg	130	40 ^d	60,0	6,4 ^d	6,9 ^d	9,0	36,9	53,8	9,2	NA	NA	NA	56,9
	ADA 160/80/40 mg	130	36,5 ^d	63,8	3,3 ^d	6,1 ^d	8,8	46,9	46,2	6,9	NA	NA	NA	54,6
ULTRA 2	PBO	246	41,3	61,8	13,1	8,5	8,9	39,0	48,8	12,2	41,1	NA ^e	41,1	56,9
	ADA 160/80/40 mg	248	39,6	57,3	14,5	8,1	8,9	38,7	48,4	12,9	39,1	NA ^e	39,1	60,5
Suzuki et al., 2014	PBO	96	41,3	72,9	3,4 ^d	7,8	8,5	36,5	61,5	2,1	NA	NA	NA	60,4
	ADA 80/40 mg	87	44,4	57,5	3,1 ^d	8,3	8,5	36,8	62,1	1,1	NA	NA	NA	72,4
	ADA 160/80/40 mg	90	42,5	67,8	2,2 ^d	7,8	8,6	30,0	70,0	0,0	NA	NA	NA	63,3
PURSUIT SC	PBO	331	39,0	52,9	10,7 n = 321	6,0	8,3	57,0 n = 330	43,0 n = 330	NR	NA	NA	NA	42,9
	GOL 100/50 mg	72	40,9	55,6	8,2 n = 69	6,6	8,2	59,7	40,3	NR	NA	NA	NA	51,4

Studie og reference	Intervention	N	Alder, år (gns.)	Mænd, %	CRP (mg/L)	Sygdoms-varighed (gns.)	Mayo Score (gns.)	Sygdomsudbredelse, %			Tidligere og/eller tidligere fejlet behandling (%)		Patienter, der tidligere har fejlet på anti-TNF behandling, % ^{a,c}	Samtidig kortikosteroid-behandling, %
								Venstre -sided	Ekstensivt	Andet	Biologiske lægemidler (anti-TNF) ^a	Biologiske lægemidler (non-anti-TNF) ^b		
ACT 1	GOL 200/100 mg	331	40,0	54,4	11,3 n = 324	6,4	8,6	58,3	41,7	NR	NA	NA	NA	44,7
	GOL 400/200 mg	331	40,7	60,7	13,2 n = 328	6,4	8,5	57,7	42,3	NR	NA	NA	NA	46,5
	PBO	121	41,4	59,5	17 n = 119	6,2	8,4	55,0 n = 120	45,0 n = 120	NR	NA	NA ^e	NA	65,3
ACT 2	IFX 5 mg/kg	121	42,4	64,5	14 n = 120	5,9	8,5	52,9 n = 119	47,1 n = 119	NR	NA	NA ^e	NA	57,9
	IFX 10 mg/kg	122	41,8	59,0	16 n = 121	8,4	8,4	55,4 n = 121	44,6 n = 121	NR	NA	NA ^e	NA	59,8
	PBO	123	39,3	57,7	16 n = 121	6,5	8,5	58,3 n = 120	41,7 n = 120	NR	NA	NA ^e	NA	48,8
Jiang et al., 2015	IFX 5 mg/kg	121	40,5	62,8	13 n = 120	6,7	8,3	59,3 n = 118	40,7 n = 118	NR	NA	NA ^e	NA	49,6
	IFX 10 mg/kg	120	40,3	56,7	14 n = 119	6,5	8,3	62,5	37,5	NR	NA	NA ^e	NA	55,0
	PBO	41	34,5	60,9	35,1	4,4	NR	41,5	NR	58,5	NA	NA ^e	NA	51,2
Kobayashi et al., 2016	IFX 3.5 mg/kg	41	34,1	58,5	35,7	4,3	NR	36,6	NR	63,4	NA	NA ^e	NA	53,7
	IFX 5 mg/kg	41	34,3	63,4	35,8	4,4	NR	39,1	NR	60,9	NA	NA ^e	NA	53,7
	PBO	104	37,8	64,4	7	7,1	8,5	19,2	80,8	NR	NA	NA ^e	NA	66,3
	IFX 5 mg/kg	104	40	63,5	10	8,1	8,6	20,2	79,8	NR	NA	NA ^e	NA	65,4

Studie og reference	Intervention	N	Alder, år (gns.)	Mænd, %	CRP (mg/L)	Sygdoms-varighed (gns.)	Mayo Score (gns.)	Sygdomsudbredelse, %			Tidligere og/eller tidligere fejlet behandling (%)		Patienter, der tidligere har fejlet på anti-TNF behandling, % ^{a,c}	Samtidig kortikosteroid-behandling, %
								Venstre	Ekstensivt	Andet	Biologiske lægemidler (anti-TNF) ^a	Biologiske lægemidler (non-anti-TNF) ^b		
GEMINI 1	PBO	149	41,2	61,7	NR	7,1	8,6	39,6	33,6	26,9	49,0	NA ^e	42,3	56,3
	Cohort 1 VEDO 300 mg	225	40,1	58,7	NR	6,1	8,5	40,9	36,9	22,2	42,2	NA ^e	36,4	56,0
	Cohort 2 VEDO 300 mg	521	40,1	57,8	NR	7,2	8,6	36,1	38,0	25,9	50,5	NA ^e	42,6	52,0
	Total VEDO 300 mg	746	40,1	58,0	NR	6,8	8,6	37,5	37,7	24,8	48,0	NA ^e	40,8	53,2
VARSITY	VEDO 300 mg	385	40,8	60,8	NR	7,3	8,7	NR	NR	NR	20,8	NA	18,7	36,1
	ADA 160/80/40 mg	386	40,5	56,0	NR	6,4	8,7	NR	NR	NR	21,0	NA	20,5	36,3
VISIBLE 1	PBO	56	39,4	60,7	NR	7,4	9,0 ^d	42,9	7,1	50,0	35,7	NA	NR	42,9
	VEDO 108 mg Q2W	106	38,1	61,3	NR	8,0	9,0 ^d	43,4	6,6	49,1	37,7	NA	NR	42,5
	VEDO 300 mg Q8W	54	41,6	57,4	NR	8,2	9,0 ^d	38,9	13,0	48,2	44,4	NA	NR	38,9
Motoya et al., 2019	PBO	82	44,0	67,1	NR	8,6	8,1	37,8	62,2	NR	50,0	NA	50,0	30,5
	VEDO 300 mg	164	42,3	60,4	NR	7,2	8,3	38,4	61,6	NR	51,8	NA	51,2	31,7
UNIFI	PBO	319	41,2	61,8	4,7 ^d n = 316	8,0	8,9	52,8	NR	NR	NR	NR	49,8	49,2
	UST 130 mg	320	42,2	59,4	4,5 ^d n = 315	8,1	8,9	57,5	NR	NR	NR	NR	50,6	54,1
	UST 6 mg/kg	322	41,7	60,6	4,8 ^d n = 320	8,2	8,9	52,5	NR	NR	NR	NR	50,9	52,2

Værdier, der er angivet med kursiv, er baseret på beregninger eller antagelser baseret på data rapporteret i de angivne studier. ^a Golimumab, infliximab eller adalimumab. ^b Vedolizumab eller ustekinumab. ^c Utilfredsstillende respons, mistet respons eller intolerance overfor tidligere behandling med anti-TNF. ^d Median værdi. ^e Studiet er foretaget forud for godkendelsen af vedolizumab og

ustekinumab. ADA = adalimumab; AZA = azathioprin; CRP = C-reaktivt protein; GOL = golimumab; IFX = infliximab; LD = loading dose; NA = not applicable; NR = ikke rapporteret; OZA = ozanimod; PBO = placebo; Q2W = hver 2. uge; Q8W = hver 8. uge; TNF = tumour necrosis factor; UC = colitis ulcerosa; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

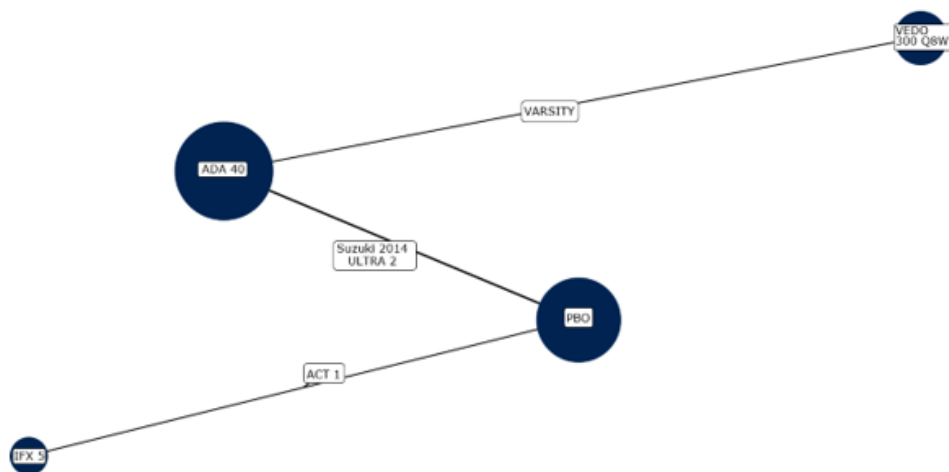
6.3 NMA resultater for kortikosteroidfri remission

Resultater for de sammenlignende analyser for kortikosteroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling er præsenteret herunder.

BMSL-naive patienter

Netværksanalyse for BMSL-naive patienter baseret på studier med treat-through design

En graf over netværket kan ses i Figur 6-1.



Figur 6-1. Netværksgraf for kortikosteroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter, baseret på studier med *treat-through* design

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 6-3.

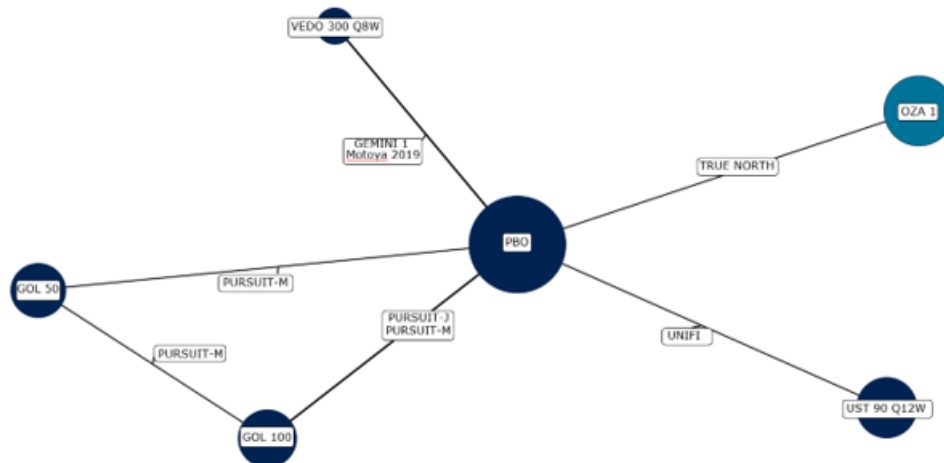
Tabel 6-3. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-naive patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med treat-through design

IFX 5/kg			
1.53 (0.45 to 5.35)	ADA 40		
2.47 (0.57 to 10.82)	1.6 (0.74 to 3.61)	VEDO 300 Q8W	
3.62 (1.46 to 10.14)	2.38 (1.13 to 5.39)	1.48 (0.51 to 4.51)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. ADA = adalimumab; IFX = infliximab; PBO = placebo; VEDO = vedolizumab.

Netværksanalyse for BMSL-naive patienter baseret på studier med re-randomiseret design

En graf over ansøgers netværksmetaanalyse kan ses i Figur 6-2.



Figur 6-2. Netværksgraf for kortikosteroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter, baseret på studier med re-randomiseret design

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 6-4.

Tabel 6-4. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-naive patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med re-randomiseret design

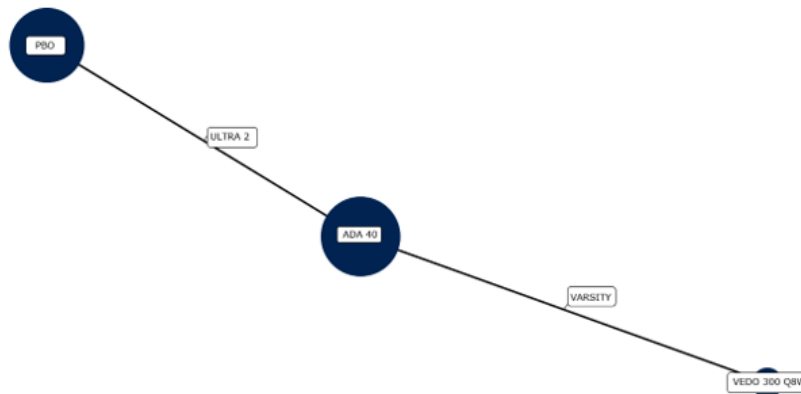
OZA 1					
1 (0.34 to 2.88)	VEDO 300 Q8W				
1.25 (0.56 to 2.8)	1.24 (0.42 to 3.91)	UST 90 Q12W			
1.32 (0.54 to 3.25)	1.32 (0.4 to 4.39)	1.06 (0.4 to 2.74)	GOL 50		
1.55 (0.64 to 3.87)	1.56 (0.49 to 5.16)	1.25 (0.48 to 3.17)	1.19 (0.59 to 2.38)	GOL 100	
2.58 (1.56 to 4.43)	2.59 (1.05 to 6.88)	2.08 (1.14 to 3.84)	1.97 (0.93 to 4.2)	1.66 (0.81 to 3.41)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. GOL = golimumab; IFX = infliximab; OZA = ozanimod; PBO = placebo; VEDO = vedolizumab; UST = ustekinumab

BMSL-erfarne patienter

Netværksanalyse for BMSL-erfarne patienter baseret på studier med *treat-through* design

En graf over ansøgers netværksmetaanalyse kan ses i Figur 6-3.



Figur 6-3. Netværksgraf for kortikosteroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter, baseret på studier med *treat-through* design

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 5-4.

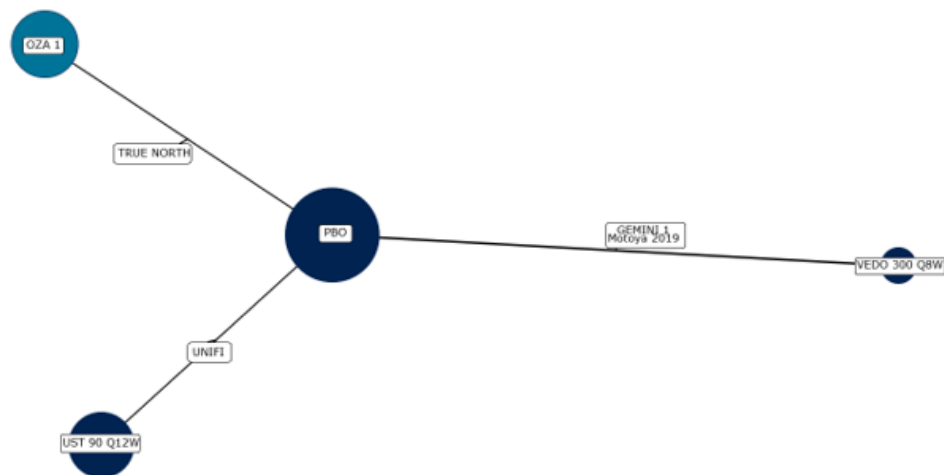
Tabel 6-5. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med *treat-through* design



Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. ADA: adalimumab; PBO: placebo; VEDO: vedolizumab.

Netværksanalyse for BMSL-erfarne patienter baseret på studier med re-randomiseret design

En graf over ansøgers netværksmetaanalyse kan ses i Figur 6-4.



Figur 6-4. Netværksgraf for kortikosteroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter, baseret på studier med re-randomiseret design

Resultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 6-6.

Tabel 6-6. Rangering af lægemidler vurderet ud fra andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Baseret på studier med re-randomiseret design

VEDO 300 Q8W			
2.13 (0.31 to 25.67)	OZA 1		
4.78 (0.76 to 53.82)	2.23 (0.66 to 8.23)	UST 90 Q12W	
7.47 (1.44 to 76.7)	3.51 (1.43 to 9.65)	1.58 (0.7 to 3.57)	PBO

Lægemidlerne er angivet fra øverste venstre hjørne til nederste højre hjørne efter faldende rangering. For hver sammenligning anvendes lægemidlerne i rækken som reference. Resultatet af sammenligningerne er vist som OR (95 % CI). De sammenligninger, der viser statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, er markeret med lyserød. OZA = ozanimod; PBO = placebo; UST = ustekinumab; VEDO = vedolizumab.

6.4 Bivirkningsprofiler for ozanimod og fingolimod

Tabel 6-7. Beskrivelse af bivirkningsprofiler for ozanimod og fingolimod, baseret på produktresuméerne

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

Hyppighed	Ozanimod	Fingolimod
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

7. Referencer

1. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):961–72.
2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–70.
4. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):300–5.
5. Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: Comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):621–32.
6. Lenti MV, Cococcia S, Ghorayeb J, Di Sabatino A, Selinger CP. Stigmatisation and resilience in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med.* 2020;15(2):211–23.
7. Mertz B, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Ascanius B, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995–2011) and Crohn's disease (1995–2012) — Based on nationwide Danish registry data. *J Crohn's Colitis.* 2014;(May):1274–80.
8. European Medicines Agency (EMA). Ozanimod produktresumé. 2021.
9. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-lassen I, et al. Guideline biologisk behandling. 2013;1–13.
10. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis.* 2022;16(2):179–89.
11. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2014;49(2):283–94.
12. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60(6):780–7.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel J-F, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215–26.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al.

- Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280–91.
15. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60(6):780–7.
 16. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85–95.
 17. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462–76.
 18. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O’Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201–14.
 19. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710.
 20. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D’Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1754–62.
 21. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257–265.e3.
 22. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):96–109.e1.
 23. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562–572.e12.
 24. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol.* 2017;52(10):1101–11.
 25. Jiang X, Cui H, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. 2015;49(7):582–8.
 26. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2019;14(2):1–17.
 27. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis — results from a multicenter prospective randomized controlled trial and

- its post hoc analysis. *J Gastroenterol.* 2016;51(3):241–51.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Liu WJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis : Results From the Open-Label Extension of the Randomized , Phase 2 TOUCHSTONE Study. *J Crohn’s Colitis.* 2021;1120–9.
 29. D’Haens GR, Colombel JF, Lichtenstein GR, Charles L, Petersen A, Ather S, et al. Safety of Ozanimod in Patients With Moderately To Severely Active Ulcerative Colitis Over Time: Pooled Analysis From Phase 2, Phase 3, and Open-Label Extension Trials. I: *Digestive Disease Week (DDW).* 2021.
 30. Selmaj KW, Cohen JA, Comi G, Bar-or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Ozanimod in relapsing multiple sclerosis : Pooled safety results from the clinical development program. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51(January):102844.
 31. Rieder F, Wolf DC, Charles L, Kollengode K, Hsu K, Patel A, et al. Fr513 Incidence of infections in patients with moderately to severely active ulcerative colitis treated with ozanimod and relationship to significant lymphopenia: Results from a pooled safety analysis. *Gastroenterology.* 2021;160(6):S-339-S-340.
 32. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa. 2021.
 33. Gottlieb K, Travis S, Feagan B, Hussain F, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Central Reading of Endoscopy Endpoints in Inflammatory Bowel Disease Trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(10):2475–82.
 34. Sands BE, Cheifetz AS, Nduaka CI, Quirk D, Wang W, Maller E, et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. *J Crohn’s Colitis.* 2019;13(9):1217–26.
 35. Yarlus A, Bayliss M, Cappelleri JC, Maher S, Bushmakin AG, Chen LA, et al. Psychometric validation of the SF-36® Health Survey in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(2):273–90.
 36. European Medicines Agency (EMA). EPAR - ozanimod. 2021.
 37. EMA. Ozanimod Epar. 2020.
 38. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - fingolimod. 2022.
 39. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - infliximab. 2019.
 40. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - adalimumab. 2020.
 41. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - golimumab. 2020.
 42. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - ustekinumab. 2020.
 43. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - vedolizumab. 2020.
 44. Medicinrådet. Omkostningsanalyse vedrørende ligestillede biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af colitis ulcerosa og Crohns sygdom. 2021.
 45. Medicinrådet. Medicinrådets metodehåndbog [internet]. Tilgængelig fra:

https://medicinraadet.dk/media/dmcnhmqv/haandbog-for-medicinraadets-proces-og-metode-vedr-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser-version-26_adlegacy.pdf

46. Amgros. Udvidet sammenligningsgrundlag vedr. biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegidt. 2018.
47. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab-and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1051–63.
48. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215–26.
49. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2022;1–16.

8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Forvaltningslovens § 3, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Medlemmer	Udpeget af
Udpegning i gang	Region Nordjylland
Udpegning sat i bero	Region Midtjylland
Ove Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen <i>Ledende overlæge</i>	Region Hovedstaden
Fjóla Høg Nielsen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mark Bremholm Ellebæk <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden
Michael Staun <i>Overlæge, dr. med.</i>	Inviteret af formanden
Rasmus Gaardskær Nielsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Joy Christina Hult <i>Ledende oversygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Jan Fallingborg <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Nordjylland

Sammensætning af fagudvalg

Peter Thøgersen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Teitur Vagadal
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk