

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende siponimod til behandling af aktiv sekundær progressiv multipel sklerose

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. siponimod, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. siponimod
3. Høringssvar fra ansøger
4. Medicinrådets vurdering vedr. siponimod til behandling af aktiv sekundær progressiv multipel sklerose, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering af siponimod til behandling af aktiv sekundær multipel sklerose, version 1.0

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Siponimod

Sekundær progressiv multipel sklerose



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for siponimod til aktiv sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "*Sekretariatets vurdering*". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor. Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. februar 2021
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	98005
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Liste over forkortelser	3
2.	Opsummering	4
3.	Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	6
3.2	Problemstilling	6
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	6
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	6
4.1.1	Modelbeskrivelse	7
4.1.2	Analyseperspektiv	7
4.2	Omkostninger	7
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	8
4.2.2	Hospitalsomkostninger	8
4.2.3	Bivirkningsomkostninger	9
4.2.4	Patientomkostninger	10
4.3	Følsomhedsanalyser	10
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	11
5.	Resultater	12
5.1	Resultatet af sekretariatets hovedanalyse.....	12
5.1.1	Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	13
6.	Budgetkonsekvenser	13
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	13
6.2	Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	14
6.2.1	Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen	15
7.	Diskussion.....	15
7.1	Usikkerheder	15
8.	Referencer	17
9.	Bilag.....	18
9.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	18
9.2	Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	18



1. Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
CYP2C9	<i>Cytochrome P450 2C9</i>
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
MS	Multipel sklerose
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RRMS	Recidiverende remitterende multipel sklerose
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose



2. Opsummering

Baggrund

Siponimod er indiceret til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom defineret ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 nye patienter årligt kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark, mens der på nuværende tidspunkt er ca. 100 eksisterende patienter, som kan kandidere til behandling med siponimod. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Novartis.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med siponimod over en tidshorizont på 4 år. Siponimod som vedligeholdelsesbehandling er sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling hos voksne patienter med aktiv sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, udgør de inkrementelle omkostninger ved siponimod ca. [REDACTED] sammenlignet med ingen behandling over en tidshorizont på 4 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 650.000 DKK pr. patient. Det understreges dog, at der er betydelig usikkerhed omkring behandlingens længde, og at den faktiske behandlingens længde sandsynligvis er længere. Ved en længere behandlingens længde vil de inkrementelle omkostninger stige, og for en behandlingens længde på f.eks. 10 år vil de inkrementelle omkostninger udgøre ca. [REDACTED].

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af siponimod som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 34,1 mio. DKK i år 5. Budgetkonsekvenserne vil ligeledes være påvirket af behandlingens længde. Ved en behandlingens længde på 10 år vil budgetkonsekvenserne udgøre ca. [REDACTED] i år 5 og fortsætte med at stige efter år 5.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne ved siponimod. I denne analyse sammenlignes siponimod med ingen behandling, hvilket overestimerer de inkrementelle omkostninger, da patienter med SPMS ofte vil modtage behandling i form af symptomlindrende lægemidler og eventuelt blive kontrolleret på neurologiske afdelinger. Der er betydelig usikkerhed om behandlingens længde for behandling med siponimod. Fagudvalget gør i vurderingsrapporten opmærksom på, der kan opstå "rebound" ved seponering. Desuden vil patienter uden sygdomsprogression ikke blive taget ud af aktiv behandling, hvis der ikke er intolerable bivirkninger. Disse forhold vil medføre, at et betydeligt antal patienter kan være længere tid i behandling end 4 år. Usikkerheden peger i retning af længere behandlingens længde og dermed højere inkrementelle omkostninger og



budgetkonsekvenser. Der er desuden usikkerhed om antallet af patienter der i dansk klinisk praksis vil være kandidater til behandling med siponimod.

3. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af siponimod og har den 23. september 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af siponimod som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

3.1 Patientpopulation

Der findes overordnet tre typer af multipel sklerose (MS): Primær progressiv multipel sklerose (PPMS), som er karakteriseret ved en gradvis udvikling af nye neurologiske symptomer uden efterfølgende remission. Denne type MS er ikke relevant for denne ansøgning. Recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS) eller attackvis MS, som er karakteriseret ved episoder med forværring af symptomer, efterfulgt af perioder med remission. RRMS kan med tiden udvikle sig til sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), som er karakteriseret ved en gradvis udvikling af nye neurologiske symptomer uden remission som optræder uafhængigt af attacker. SPMS er forbundet med hurtigere og mere udtalt udvikling af blivende neurologisk funktionsnedsættelse end RRMS. Patienten kan stadig opleve attacker ved SPMS, men de bliver færre med tiden [1]. Ca. 85 % af MS-patienterne debuterer med RRMS. Det varierer meget fra person til person, hvornår man går fra RRMS til den sekundære fase (SPMS). I gennemsnit sker det for ca. 50 % efter 20 år, fra diagnosen på attackvis sklerose er stillet [2–4]. Da der ikke er en klar overgang mellem RRMS og SPMS, er det svært at fastslå, hvornår man går ind i den sekundære progressive fase [2,5]. Fagudvalget vurderer, at diagnosen hyppigst stilles på baggrund af, hvornår patienten sidst havde et attack og registrering af funktionsniveau. I vurderingsrapporten har fagudvalget taget stilling til de SPMS-patienter, der i dag ikke modtager sygdomsmodificerende behandling eller er i behandling med interferon-beta-1a, interferon-beta-1b eller glatirameracetat, og som har sygdomsaktivitet trods behandling. Der kan eventuelt være patienter, som ikke går til klinisk kontrol, men er kandidater til behandling med siponimod. Derfor er det svært at estimere antallet af patienter, som kan være kandidater til behandling med siponimod. Fagudvalget vurderer dog, at der årligt vil være ca. 25 nye patienter, som kandidater til behandling med siponimod, mens der på nuværende tidspunkt er ca. 100 eksisterende patienter, som kandidater til behandling med siponimod.



3.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret placebo som komparator til siponimod for populationen, se Tabel 1.

Tabel 1. Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
Patienter med SPMS, som har haft mindst ét attack inden for de sidste 2 år eller har radiologiske tegn på inflammation.	Placebo

3.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af siponimod som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af siponimod som vedligeholdelsesbehandling og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

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

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for siponimod sammenlignet med placebo. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af patienter med SPMS.

Sammenligningen af omkostninger forbundet med brug af siponimod og ingen sygdomsmodificerende behandling er udarbejdet på baggrund af data fra et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, EXPAND [6], der direkte sammenligner siponimod med placebo hos patienter med SPMS.



4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne ved behandling af patienter i den nævnte population. Ansøger antager, at behandlingens længde – og dermed tiden med aktiv SPMS – er identisk, uanset om patienterne behandles med siponimod eller ikke får sygdomsmodificerende behandling. Derfor argumenterer ansøger for, at en simpel omkostningsanalyse er tilstrækkelig til at beskrive den inkrementelle omkostning ved en anbefaling af siponimod.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. model.

4.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 4 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at den gennemsnitlige patient vil gennemgå 4 år i sygdomsstadiet aktiv SPMS inden progression til ikke-aktiv SPMS, og dermed udgør den gennemsnitlige behandlingens længde med siponimod 4 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en årlig rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at behandlingens længde med siponimod sandsynligvis vil være længere end 4 år, da man i dansk klinisk praksis vil være bekymret for rebound og derfor ikke vil seponere lægemidlet. Der er derfor stor usikkerhed ved behandlingens længde. Sekretariatet undersøger denne usikkerhed ved at udføre en følsomhedsanalyse, hvor behandlingens længde og tidshorizonten forlænges til hhv. 10 og 20 år.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men vælger at udføre en følsomhedsanalyse, hvor behandlingens længde og dermed tidshorizonten justeres til hhv. 10 og 20 år.

4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af siponimod sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger, da der argumenteres for, at der ikke er en signifikant forskel i bivirkningsfrekvensen ved siponimod sammenlignet med placebo i EXPAND-studiet. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.



4.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er), se Tabel 2.

Siponimod:

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

Ansøger udregner de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger som et vægтет gennemsnit af lægemiddelomkostningerne ved de forskellige CYP2C9 genotyper. Ansøger anvender de respektive andele beskrevet i EMAs EPAR til at lave denne vægtning.

Komparator:

Ingen sygdomsmodificerende behandling.

Tabel 2. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (oktober)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Siponimod	0,25 mg	12 stk.	████████	Amgros
	2 mg	28 stk.	████████	Amgros

Sekretariatets vurdering

Antagelsen om, at der ikke er lægemiddelomkostninger til patienter, som ikke modtager sygdomsmodificerende behandling, kan være forsimplende og vil sandsynligvis overestimere de inkrementelle omkostninger ved siponimod.

Alle patienter i det kliniske studie modtog den fulde dosis, men der er redegjort for antallet af patienter med variant alleler. I det kliniske studie blev patienter med CYP2C9*3*3 udelukket, men der indgik ca. 14,8 % af patienterne, som havde en *1*3 eller *2*3 genotype, hvilket svarer til, hvad man kan forvente i dansk klinisk praksis.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger, men pointerer, at de inkrementelle lægemiddelomkostninger sandsynligvis er overestimeret.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Da siponimod administreres oralt, har ansøger ikke inkluderet nogen administrationsomkostninger, men har inkluderet omkostninger i forbindelse med opstart og oplæring i administration. Ansøger antager, at denne opstart/oplæring udgør ét besøg på hospitalet og én genotypebestemmelse, hvorefter ansøger antager, at administration af siponimod ikke længere udgør nogen omkostning, se Tabel 3.



Tabel 3. Administrationsomkostninger ved siponimod

	Enhedsomkostning [DKK]	Frekvens [antal]	Kode	Kilde
Administration af lægemiddel	3.375	Én gang	01MA98	Ambulante DRG-takser 2020
Genotypebestemmelse	3.444	Én gang	31PR03	Ambulante DRG-takser 2020

Ansøger antager desuden, at alle patienter, der behandles med siponimod, ses til et kontrolbesøg hver 3. måned og får en MR-scanning én gang årligt, se Tabel 4.

Tabel 4. Omkostninger til monitorering/kontrol ved siponimod

	Enhedsomkostning [DKK]	Årlig frekvens [antal]	Kode	Kilde
Kontrolbesøg	3.375	4	01MA98	Ambulante DRG-takser 2020
MR-scanning	2.348	1	30PR03	Ambulante DRG-takser 2020

Ansøger antager, at der ikke er nogen hospitalsomkostninger for patienter, som ikke modtager sygdomsmodificerende behandling.

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at patienter med aktiv SPMS i gennemsnit kun vil modtage kontrolbesøg to gange årligt, og pointerer, at ikke alle patienter med SPMS modtager kontrolbesøg.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. hospitalsomkostninger, men justerer det årlige antal kontrolbesøg til to.

4.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet bivirkningsomkostninger, da der argumenteres for, at hverken den absolutte eller relative forskel i bivirkningsfrekvens ved siponimod, sammenlignet med placebo, i EXPAND-studiet er statistisk signifikant [6].

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at der potentielt vil være omkostninger til håndtering af langsigtede bivirkninger ved siponimod. Denne bekymring begrundes af fagudvalget med, at der for andre lægemidler – med lignende virkningsmekanisme som siponimod – er dokumenteret langsigtede bivirkninger. Derfor er der usikkerhed om



bivirkningsomkostningerne, og denne tilgang vil undervurdere omkostningerne til håndtering af bivirkninger ved siponimod.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger, men bemærker, at denne tilgang vil underestimere bivirkningsomkostningerne.

4.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostningerne er estimeret på baggrund af antal besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at patienttiden udgør én time ved hvert hospitalsbesøg, og at enhedsomkostningerne til patienttid er 179 kr. Desuden inkluderer ansøger omkostninger til transport og antager, at transportomkostninger udgør 100 kr. pr. hospitalsbesøg. Ansøgers estimerede omkostninger til patienttid og transportomkostninger for siponimod kan ses i Tabel 5. Ansøger antager, at der ikke er patientomkostninger for patienter, som ikke modtager behandling.

Tabel 5. Ansøgers estimat af effektiv patienttid

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal hospitalsbesøg og transport til hospital	7	5	5	5	5
Årlige omkostninger [DKK]	1.953	1.395	1.395	1.395	1.395

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger, men som følge af justeringen af det årlige antal hospitalsbesøg, jf. afsnit 4.2.2, vil patientomkostningerne blive justeret.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Anvendelse af ocrelizumab som komparator
- Anvendelse af en blanding af lægemidler som komparator (ocrelizumab, teriflunomid, fingolimod, dimethylfumarat og natalizumab).



Sekretariatets vurdering

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

I vurderingen tager fagudvalget kun stilling til patienter, der ikke er i sygdomsmodificerende behandling eller er i behandling med interferon-beta-1a, interferon-beta-1b eller glatirameracetat, hvor der ses sygdomsaktivitet trods behandlingen. Derfor vurderer fagudvalget, at ingen af de ovenstående behandlinger er en retvisende komparator, og som følge heraf præsenteres følsomhedsanalyserne ikke her.

Som tidligere beskrevet vurderer fagudvalget, at behandlingens længde er meget usikker, og at den sandsynligvis er længere end 4 år og potentielt livslang. Derfor udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor behandlingens længde og tidshorisonten forlænges til hhv. 10 og 20 år.

Sekretariat vurderer ikke, at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante og vælger derfor ikke at præsentere dem. Sekretariatet vælger dog at udføre en følsomhedsanalyse af behandlingens længde, hvor behandlingens længde, og derved tidshorisonten, justeres til hhv. 10 og 20 år.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 6 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har foretaget i egen hovedanalyse.

Tabel 6. Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	4 år	4 år
Diskonteringsrate	4 % om året	4 % om året
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger ved opstart Patient- og transportomkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger ved opstart Patient- og transportomkostninger



Dosering	CYP2C9*2*3- eller *1*3- genotyper: 1 mg én gang dagligt CYP2C9-genotyper: 2 mg én gang dagligt	CYP2C9*2*3- eller *1*3- genotyper: 1 mg én gang dagligt CYP2C9-genotyper: 2 mg én gang dagligt
Behandlingslængder		
Intervention:	4 år	4 år
Komparator:	4 år	4 år
Inkludering af spild	Nej	Nej

5. Resultater

5.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Det årlige antal hospitalsbesøg justeres til 2.

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver i sekretariatets hovedanalyse ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 4 år. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 650.000 DKK. Disse inkrementelle omkostninger er et vægtet gennemsnit af omkostningerne ved de respektive CYP2C9-genotyper og udgør en gennemsnitbetragtning af CYP2C9-genotyper.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 7.

Tabel 7. Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med ingen behandling, DKK, diskonterede tal

	Siponimod	Ingen sygdomsmodificerende behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	42.192	0	42.192
Patientomkostninger	3.718	0	3.718



Totale omkostninger

████████

████████

████████

5.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor tidshorisonten justeres til hhv. 10 og 20 år, se Tabel 8.

Tabel 8. Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	████████
Tidshorisont på 10 år	████████
Tidshorisont på 20 år	████████

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at siponimod vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Siponimod bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Siponimod bliver ikke anbefalet som standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager en prævalens på 200. Desuden antager ansøger, at 50 patienter progredierer RRMS til aktiv SPMS hvert år, samtidig med at der er 50 patienter, der progredierer fra aktiv SPMS til ikke-aktiv SPMS hvert år. Dette giver et konstant patientantal på 200 patienter om året.

Ansøger antager, at siponimod opnår et markedsoptag på 80 % blandt nye patienter med aktiv SPMS allerede fra det første år, mens 0 % af de eksisterende patienter vil modtage siponimod.

Tabel 9 viser ansøgers estimat af det årlige patientantal, som er anvendt i budgetkonsekvenserne.



Tabel 9. Ansøgers estimat af patientantallet pr. år

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Siponimod	40	80	120	160	160
Ingen sygdomsmodificerende behandling	160	120	80	40	40

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Siponimod	0	0	0	0	0
Ingen sygdomsmodificerende behandling	200	200	200	200	200

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderede under udarbejdelsen af vurderingsrapporten, at der årligt vil være ca. 25 nye patienter, som er kandidater til siponimod, mens der på nuværende tidspunkt er ca. 100 eksisterende patienter, som vil være kandidater til siponimod. Det præcise patientantal er dog svært at vurdere, og fagudvalget pointerer derfor, at der er stor usikkerhed omkring patientantallet.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientantal, men vælger at justere antallet af patienter, som kandiderer til behandling med siponimod, til 25 nye årligt og 100 eksisterende patienter.

6.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptaget justeres til 25 nye patienter om året.
- Markedsoptaget justeres til 100 patienter blandt eksisterende patienter.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af siponimod vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 10.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 34,1 mio. DKK i år 5.



Tabel 10. Sekretariatets analyse af de totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

6.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med en justeret behandlingslængde og tidshorisont på hhv. 10 og 20 år, vil de årlige budgetkonsekvenser være identiske for de to tidshorisonter og udgøre ca. ■ DKK, se Tabel 11. Det skyldes, at budgetkonsekvenserne kun præsenteres for de første 5 år men vil derfor være gældende for alle behandlingslængder og tidshorisonter, som er længere end 5 år.

Tabel 11. Sekretariatets følsomhedsanalyse af de totale budgetkonsekvenser ved tidshorisont på 10 og 20 år, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

7. Diskussion

Behandling med siponimod er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med ingen behandling. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for siponimod. Der er dog flere parametre i analysen, som gør resultatet usikkert. Disse usikkerheder er præsenteret nedenfor.

7.1 Usikkerheder

Fagudvalget vurderer, at der er stor usikkerhed ved behandlingslængden for siponimod, og at den sandsynligvis er længere end 4 år. Samtidig har lægemiddelomkostningerne



stor betydning for analysens resultat, idet lægemiddelomkostningerne ved siponimod udgør næsten hele den inkrementelle omkostning mellem siponimod og ingen behandling. Derfor vil længere behandling øge de inkrementelle omkostninger betydeligt.

Valg af komparator har ligeledes stor betydning for resultatet. I denne analyse er siponimod sammenlignet med ingen behandling, hvilket er en konservativ komparator. Fagudvalget vurderer, at nogle patienter vil modtage en anden, ikke veldefineret, sygdomslindrende behandling, og derfor vil en sammenligning med ingen behandling potentielt overestimere de inkrementelle omkostninger.

Der er usikkerhed omkring bivirkningsomkostninger. Der er ikke medregnet omkostninger til håndtering af bivirkninger, da der ikke er dokumenteret en signifikant forskel i bivirkningsprofilen mellem siponimod og placebo. Fagudvalget vurderer dog, at der sandsynligvis vil være langsigtede bivirkninger ved siponimod, da der for andre lægemidler med lignende virkningsmekanisme er dokumenteret langsigtede bivirkninger. Derfor vil omkostningerne til håndtering af bivirkninger i denne analyse være usikre og formentlig undervurderet.

Slutteligt er der stor usikkerhed om antallet af patienter, som vil være kandidater til siponimod. Fagudvalget vurderer, at det kun vil være patienter, som på nuværende tidspunkt ikke får behandling eller kontrol, der er kandidater til behandling med siponimod, men det præcise antal er meget usikkert. Usikkerhed vedr. patientantallet giver usikkerhed i budgetkonsekvenserne, og derfor vurderer sekretariatet, at en vurdering af sundhedsøkonomien skal bero på de inkrementelle omkostninger pr. patient og i mindre grad på budgetkonsekvenserne.



8. Referencer

1. Jacques FH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Bd. 84, *Neurology*. 2015. s. 963.
2. Scleroseforeningen. Viden Om.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J*. 2007;1:18–23.
4. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler*. 2017;23(11):1488–95.
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition [internet]. *Journal of Neurology*. 2019. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
6. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;



9. Bilag

9.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 4 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal

	Siponimod	Ingen sygdomsmodificerende behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	67.674	0	67.674
Patientomkostninger	5.824	0	5.824
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, med undtagelse af patientomkostninger. Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af siponimod vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] mio. DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	27.01.2021
Leverandør	Novartis
Lægemiddel	Siponimod (Mayzent)
Ansøgt indikation	Siponimod (Mayzent) er indiceret til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom defineret ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på siponimod (Mayzent):

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Siponimod	Startpakke 0,25 mg	12 stk.	1.375,76 kr.	[REDACTED]	[REDACTED]
Siponimod	0,25 mg	120 stk.	13.757,60 kr.	[REDACTED]	[REDACTED]
Siponimod	2 mg	28 stk.	12.225,03 kr.	[REDACTED]	[REDACTED]

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text]

Konklusion

[Redacted text]. Amgros vurderer, at vi **har** fået bedst mulige pris.

Relation til markedet

I nedenstående tabel ses lægemiddelomkostningen for 1. års behandling for ocrelizumab (Ocrevus) (2. linje attackvis multipel sklerose og PPMS), fingolimod (Gilenya) (2. linje attackvis multipel sklerose) og natalizumab (Tysabri) (2. linje attackvis multipel sklerose).

Lægemiddel	Dosering	Lægemiddelomkostninger 1. års behandling, SAIP
Ocrelizumab (Ocrevus)	3 * 300 mg	[Redacted]
Fingolimod (Gilenya)	365 tabl.	[Redacted]
Natalizumab (Tysabri)	13 * 300 mg 15 ml	[Redacted]

Status fra andre lande

Beslutningsforum i Norge har besluttet ikke at indføre Lægemidlet (beslutning 23.11.2020)

Anbefalet (4.6.2020) af TLV i Sverige i tilfælde, hvor behandlingsretningslinjerne for rituximab ikke længere er muligt.

[Redacted text]

Til Medicinrådet

1. december 2020

Høringssvar til udkast til vurderingsrapport for siponimod til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) fra Medicinrådet

Kære Medicinråd,

Vi har den 27. november modtaget Medicinrådets udkast til vurdering af klinisk merværdi for siponimod til behandling af SPMS.

Novartis vil gerne complimentere Medicinrådet for et gennemarbejdet og grundigt udkast til vurderingsrapport for siponimod.

Vi noterer os, det har været vanskeligt at kategorisere en samlet merværdi for siponimod, men bemærker også, at Fagudvalget vurderer, at *"siponimod samlet set ikke har dårligere effekt end placebo, og forventer, at effekten er lidt bedre end effekten af placebo"*.

Da siponimod er indiceret til patienter med aktiv SPMS, og det pivotale registreringsstudie er udført i patienter med SPMS (uanset aktivitet), hvor aktiv SPMS var en ikke-prædefineret subgruppe, er data for de fleste effektmål baseret på den fulde SPMS population. I den forbindelse fremhæves, at *"Fagudvalget vurderer, at data for den samlede population af patienter med SPMS afspejler et konservativt estimat af effekten hos patienter med aktiv SPMS"*.

Indsendte data for siponimod burde kunne danne basis for vurdering af kognitiv funktion

Vi gør opmærksom på, at Fagudvalget tildeler siponimod "ikke dokumenteret merværdi" for den absolutte forskel og "lille merværdi" for den relative forskel ved vurdering af siponimods effekt vs. placebo på den kognitive funktion, men alligevel lidt overraskende ender med et samlet *"kan ikke kategoriseres"* for dette endepunkt.

Jvf. Medicinrådets protokol var effektmålet for kognition baseret på andelen af patienter, som undgik forværring på 10% eller mere i SDMT score. Data i ansøgningen er imidlertid baseret på data fra produktresuméet, hvor man har opgjort andelen af patienter, som undgik forværring på 4 point eller mere i SDMT score. Som nævnt i ansøgningen anses såvel en 10% som en 4-points ændring for at være klinisk relevante¹. Ydermere var den gennemsnitlige score ved baseline i EXPAND 41 point, hvorfor vi mener, at de indsendte data burde kunne danne basis for en beslutning om en eventuel merværdi.

Vurdering af bivirkninger afviger fra den af Medicinrådet anbefalede metodik

Vi noterer os, at Fagudvalget tildeler siponimod en samlet "negativ merværdi" for bivirkninger ved siponimod vs. placebo. Den samlede vurdering er imidlertid baseret på bivirkningsprofilen

for et andet lægemiddel (fingolimod) og ikke på datagrundlaget for siponimod, hvilket ikke synes at være i overensstemmelse med Medicinrådets anbefalede metode.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser ved siponimod overestimeres i den økonomiske afrapportering

Som det fremgår af Medicinrådets afrapportering, er det væsentligt at understrege, at Medicinrådets analyse overestimerer de inkrementelle omkostninger for siponimod betydeligt sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark. Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse inkluderer udelukkende placebo (ingen behandling) i komparator-armen, og dette er kun relevant for en vis del af de danske SPMS-patienter. De resterende patienter relevante for denne analyse vil, jf. Fagudvalget, være i behandling med interferon-beta-1a, interferon-beta-1b eller glatiramacetat. Disse regimer er alle forbundet med betydelige omkostninger. De inkrementelle omkostninger for siponimod, sammenlignet med den nuværende standardbehandling i Danmark, er således betydeligt lavere, end analysen indikerer.

Desuden er budgetkonsekvenserne i Medicinrådets afrapportering estimeret ud fra en antagelse om, at alle prævalente og incidente patienter ikke får behandling i scenariet uden anbefaling af siponimod. Dette er, jf. ovenstående, ikke retvisende for det nuværende marked. Ved at antage, at der ikke er lægemiddelomkostninger i det nuværende scenarie, bliver budgetkonsekvenserne således betydeligt overestimeret i Medicinrådets afrapportering.

Afslutningsvis noterer vi os, at Fagudvalget vurderer, at der aktuelt er ca. 100 patienter, som er kandidater til behandling med siponimod, og at der årligt vil tilkomme ca. 25 nye patienter. Derudover gives mulighed for at behandle patienter med aktiv SPMS, som ikke er i en *"veltoleret behandling uden sygdomsaktivitet"*.

Vi ser frem til Medicinrådets endelige beslutning om ibrugtagning af siponimod i januar 2021.

Med venlig hilsen,
Novartis Healthcare A/S

Alice Brinch Mørch
Value and Access Manager, MD

Referencer:

1: Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):721-33.

Medicinrådets vurdering vedrørende siponimod til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	98950
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

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

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

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



1. Medicinrådets konklusion

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



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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

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

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



2. Begreber og forkortelser

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



3. Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Sekundær progressiv multipel sklerose

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

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



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

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

3.2 Siponimod

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

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

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

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

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

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

3.3 Nuværende behandling

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

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



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

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

Valg af komparator

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

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

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

4. Metode

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



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

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

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

Studie- og patientkarakteristika

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

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

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

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



Gennemførelsen af studiet

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

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse.

Om datagrundlaget og EMA-indikationen

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

Datagrundlag i den endelige ansøgning

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



5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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



Tabel 1. Resultater for klinisk spørgsmål 1

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



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

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

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

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

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

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



Vedvarende sygdomsforværring (kritisk)

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

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

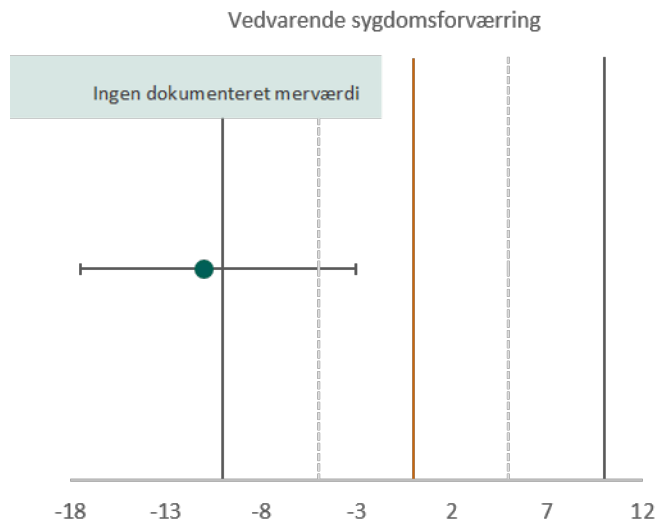
På dette effektmål har ansøger indleveret tal for patienter med aktiv sygdom, dvs. den population, der er angivet i Medicinrådets protokol.

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

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

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

Den absolutte forskel er vist i figur 1 nedenfor.



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

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

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

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



Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

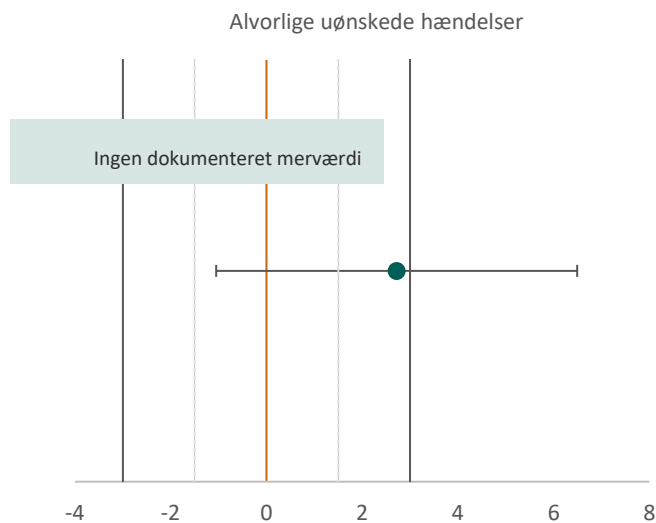
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienterne allerede er præget af mange alvorlige symptomer.

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

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

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

Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.



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

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



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

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

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

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

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

9 hole peg test (kritisk)

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

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

25 fods gangtest (vigtigt)

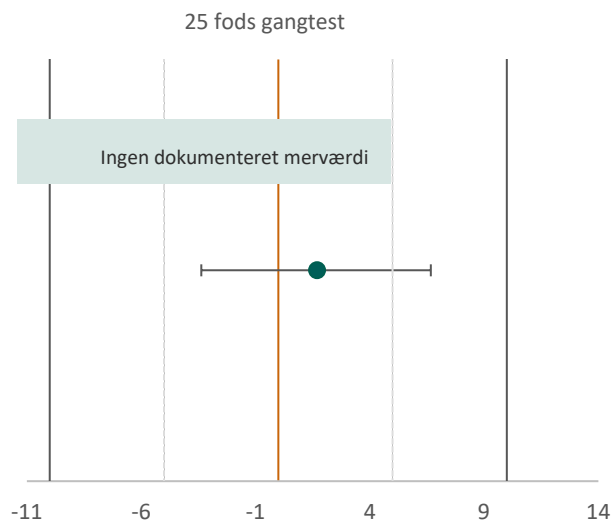
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *25 fods gangtest* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det afspejler patienternes gangfunktion. For patienter med tidlig SPMS og bevaret gangfunktion er det vigtigt, at den ikke bliver dårligere.

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.



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

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

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

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

Kognitiv funktion (vigtigt)

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

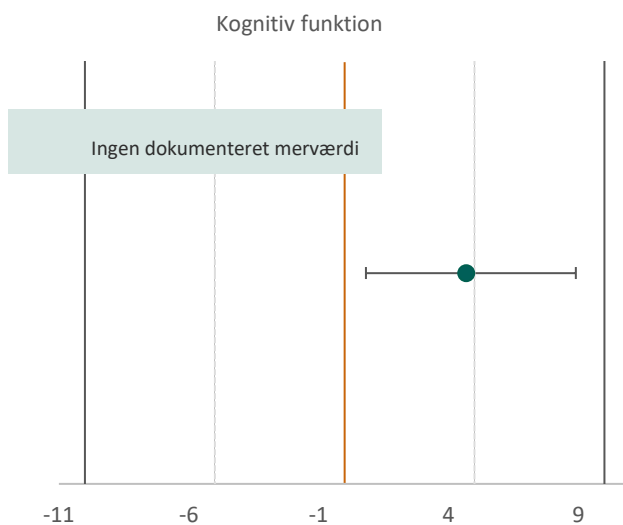


sygdommens progression. Nedsat kognitiv funktion er et alvorligt symptom, som kan reducere patienternes livskvalitet.

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

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

Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenfor.



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

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

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

Livskvalitet (vigtigt)

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

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



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

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

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

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

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

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



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

6. Andre overvejelser

Genotyper

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

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

MR-scanninger

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

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

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

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

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

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

Aktiv vs. ikke-aktiv SPMS

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



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

Rebound-effekt

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

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

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

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



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

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



Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets sekretariat

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



10. Versionslog

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



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

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

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

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



11.2 GRADE

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

Tabel 2. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

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



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

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^c

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

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

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

Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi for Mayzent® (siponimod) til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS)

Novartis Healthcare A/S

16. september 2020

Kontakt: Alice Brinch Mørch
Value and Access Manager
alice_brinch.moerch@novartis.com
Mobil: 28431825

Indhold

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser	6
3	Resumé	7
3.1	Resultater for effektmål	7
3.1.1	Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP-3).....	7
3.1.2	Kognition målt ved SDMT	7
3.1.3	Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	8
3.1.4	9HPT, T25FWT og livskvalitet	8
3.1.5	Andre resultater anmodet af Fagudvalget	8
4	Litteratursøgning	9
4.1	Databaser og søgestrategi.....	9
4.2	Relevante studier.....	9
4.3	Hovedkarakteristika for det inkluderede studie.....	10
5	Klinisk spørgsmål	11
5.1	Hvilken værdi har siponimod sammenlignet med placebo for patienter med sekundær progressiv multipel sklerose?.....	11
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	12
5.1.2	Resultater per studie	14
5.1.3	Komparative analyser	27
6	Andre overvejelser	28
6.1	Sygdomsbyrde	28
6.2	Udækket medicinsk behov	29
6.3	Effekt af siponimod i aktiv SPMS	29
6.4	Patienttal	30
6.5	Kommentar til komparator.....	30
6.6	Igangværende studier i SPMS.....	30
7	Referencer	32
8	Appendiks	35
8.1	Litteratursøgning	35
8.1.1	MEDLINE søgning via PubMed.....	35
8.1.2	CENTRAL søgning via Cochrane Library	36
8.2	Hovedkarakteristika for inkluderede studier	38
8.3	Statistiske overvejelser	43
8.4	Resultater per studie og PICO.....	45

8.5 Alvorlige uønskede hændelser (SAE), patienter med aktiv SPMS..... 48

1 Basisinformation

TABEL 1 KONTAKTINFORMATION

Navn	Alice Brinch Mørch
Titel	Value and Access Manager
Ansvarsområde	Klinisk/medicinsk
Mobil	+45 28 43 18 25
E-mail	alice_brinch.moerch@novartis.com
Navn	Pia Krogsgaard Villadsen
Titel	Head Market Access
Ansvarsområde	Market Access
Mobil	+45 21 46 31 96
E-mail	pia.villadsen@novartis.com
Navn	Uffe Ploug
Titel	HEOR Manager
Ansvarsområde	Sundhedsøkonomi
Mobil	+45 28 94 35 47
E-mail	uffe.ploug@novartis.com
Larix A/S, Lyskær 8b, DK-2730 Herlev har bidraget til denne ansøgning med statistik og assistance til medical writing	

TABEL 2 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLET

Lægemidlets navn	Mayzent®
Generisk navn	Siponimod
Indehaver af markedsføringstilladelsen i Danmark	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park Merrion Road Dublin 4 Irland D04A9N6
ATC-kode	L04AA42
Lægemiddelgruppe	Immunosuppressiva, selektive immunosuppressiva
Aktivt indholdsstof	Siponimodfumarsyre
Lægemiddelform	<ul style="list-style-type: none">• Mayzent 0,25 mg filmovertukne tabletter• Mayzent 2 mg filmovertukne tabletter
Virkningsmekanisme	Siponimod er en sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptormodulator. Siponimod binder selektivt til to ud af fem G-protein-koblede receptorer (GPCR'er) for S1P, dvs. S1P ₁ og S1P ₅ . Ved at virke som funktionel antagonist til lymfocytternes S1P ₁ -receptorer blokerer siponimod lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne. Dette reducerer antal T og B celler i cirkulation og deres efterfølgende migration ind i centralnervesystemet (CNS), hvilket kan begrænse central inflammation. Siponimod har derudover i prækliniske forsøg vist effekt på remyelinisering i CNS specifikt medieret via S1P ₅ receptorer, der er højt udtrykt i oligodendrocytter.

Dosering	<p>Inden behandlingsstart skal patienten genotypebestemmes for CYP2C9 for at fastlægge CYP2C9-metaboliseringsstatus. Hos patienter med CYP2C9*3*3-genotype må siponimod ikke bruges. Hos patienter med en CYP2C9*2*3- eller *1*3-genotype er den anbefalede vedligeholdelsesdosis 1 mg taget en gang dagligt (fire tabletter a 0,25 mg). Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af siponimod hos patienter med alle andre CYP2C9-genotyper er 2 mg. Mayzent skal tages en gang dagligt. Behandlingen skal indledes med en titreringspakning med 5 dages behandling. Behandlingen startes med 0,25 mg en gang dagligt på dag 1 og 2, efterfulgt af en daglig dosis på 0,5 mg på dag 3, 0,75 mg på dag 4 og 1,25 mg på dag 5, således at patientens ordinerede vedligeholdelsesdosis af siponimod startes på dag 6. I løbet af de første 6 dages indledende behandling skal den anbefalede daglige dosis tages en gang dagligt om morgenen med eller uden mad.</p>
Terapeutisk indikation relevant for vurderingen (som defineret af Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA)	<p>Mayzent er indiceret til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom vist ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.</p>
Øvrige godkendte terapeutiske indikationer	Ingen
Er udlevering begrænset til sygehuse?	Ja
Kombinationsbehandling og/eller co-medicinering	Ingen
Pakninger – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	<p>Mayzent 0,25 mg fillovertrukne tabletter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Titreringspakning med 12 fillovertrukne tabletter i en blister af PA/alu/PVC/alu i et omslag. • Pakninger med 84 eller 120 fillovertrukne tabletter i blistere af PA/alu/PVC/alu. <p>Mayzent 2 mg fillovertrukne tabletter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pakninger med 28 fillovertrukne tabletter i blistere af PA/alu/PVC/alu.
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

9HPT	<i>Nine-Hole Peg Test</i>
CDP	<i>Vedvarende sygdomsforværring (confirmed disability progression)</i>
cGM	<i>Cortical grå substans (cortical grey matter)</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECTRIMS	<i>European Committee for treatment and research in multiple sclerosis</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale, scores on the EDSS range from 0 to 10, with higher scores indicating worse disability</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Gd	<i>Gadolinium</i>
MR (MRI)	<i>Magnetisk resonans (magnetic resonance imaging)</i>
MS	<i>Multipel sklerose (multiple sclerosis)</i>
MSIS	<i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>
RRMS	<i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i>
RWE	<i>Real world evidence</i>
SDMT	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
SPMS	<i>Sekundær progressiv multipel sklerose (secondary progressive multiple sclerosis)</i>
T25FW	<i>Timed 25-Foot Walk</i>

3 Resumé

Siponimod er godkendt af EMA den 20. januar 2020 til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom vist ved attacker eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.

Denne ansøgning er baseret på data fra ét studie, EXPAND, som med 1.651 inkluderede patienter er det største studie gennemført indenfor SPMS. Studiet er et placebo-kontrolleret, event- og exposure-drevet studie, hvor den mediane behandlingstid var 18 måneder.

Fagudvalget har valgt at sammenligne med placebo, men anfører, at denne sammenligning ikke er retvisende, da SPMS patienterne oftest modtager behandling. Beta-inteferon, ocrelizumab og cladribine er alle godkendt til behandling af aktiv SPMS, og især ocrelizumab anvendes til patienter med SPMS, men derudover anvendes også ikke-godkendte DMTer, som natalizumab og fingolimod.

Data fra EXPAND studiet inkluderede patienter med såvel aktiv som ikke aktiv SPMS, og de publicerede data er baseret på den fulde SPMS population. EXPAND studiet var ikke powered til subgruppeanalyser, hvilket medfører, at en forskel mellem siponimod og placebo i subgruppen med aktiv SPMS skal være relativ stor, før den også er statistisk signifikant. Hvor publicerede data er tilgængelige for aktiv SPMS ses, at effekten af siponimod er bedre i populationen med aktiv SPMS end i den fulde SPMS population. Derudover er siponimod bedre tolereret i forhold til placebo i populationen med aktiv SPMS vs. den fulde SPMS population.

3.1 Resultater for effektmål

3.1.1 Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP-3)

Data for dette endepunkt er publiceret for populationen med **aktiv SPMS**. Da Fagudvalget generelt ønsker data med længst mulig opfølgningstid og CHMP anbefaler CDP-6 som endepunkt i MS studier, suppleres desuden med data for dette endepunkt, da der ligeledes er publicerede data for populationen med aktiv SPMS. Generelt er de viste resultater baseret på en median behandlingstid på 18 måneder, dog er de absolutte forskelle i andelen af patienter med aktiv SPMS med hhv. CDP-3 og CDP-6 også vist ved 36 måneder, baseret på aflæsning af Kaplan-Meier kurver.

Der var en absolut forskel til fordel for siponimod på hhv. 11,0 %-point (95% CI 3; 17,5, $p = 0,0094$) for CDP-3 og 10,6%-point (95% CI 3,8; 15,6, $p = 0,004$) ved 36 måneder.

For CDP-3 sås efter 18 måneders median behandlingstid statistisk signifikant færre tilfælde af vedvarende sygdomsforværring for patienter behandlet med siponimod vs. placebo (24,9% vs. 34,6%, $p=0,0046$, HR 0,69, 95% CI 0,53; 0,91, $p=0,0094$), svarende til en risikoreduktion på 31%. For CDP-6 sås også signifikant forskel på siponimod og placebo (HR på 0,63, 95% CI 0,47; 0,86, $p=0,04$), en mere markant forskel ifølge Medicinrådets metode.

Patienter med aktiv SPMS havde bedre effekt af siponimod vs. placebo end den fulde SPMS population, idet der sås en risikoreduktion for populationen med aktiv SPMS på hhv. 31% og 37% for CDP-3 og CDP-6, vs. en risikoreduktion for den fulde SPMS population på hhv. 21% og 26% for CDP-3 og CDP-6.

3.1.2 Kognition målt ved SDMT

Siponimod havde positiv effekt på kognition målt ved SDMT. I den fulde **SPMS** population var andelen af patienter, der undgår forværring af den kognitive funktion målt ved SDMT således 84,0 % (CI 81,8; 86,2) i

siponimod-armen vs. 79,1 % (CI 75,7; 82,5) i placebo-armen, og den relative risiko er 1,0615 (95% CI 1,009;1,116), p=0,0159 i siponimods favør.

3.1.3 Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)

I den fulde **SPMS** population, oplevede samlet set 17,9% af patienterne i siponimod–armen en SAE vs. 15,2 % i placebo-armen (RR 1,1792, 95% CI 0,932; 1,492). Hverken den absolutte eller den relative forskel er statistisk signifikant (p=0,1630 for begge). For patienter med **aktiv SPMS** var frekvensen *lavere* i siponimod-armen end i placebo-armen (15,9% vs. 17,9%). Den lidt højere frekvens af SAE'er, som ses for den fulde SPMS population, ser således ud til at være drevet af en højere frekvens af SAE'er i populationen med mere fremskreden sygdom, **ikke-aktiv SPMS**, som siponimod ikke er indiceret til.

3.1.4 9HPT, T25FWT og livskvalitet

Der var ingen effekt af siponimod i den fulde **SPMS** population for 9HPT, T25FWT eller livskvalitet målt ved MSIS-29. Hverken 9HPT eller T25FWT er valideret i en SPMS-population og en nylig undersøgelse tyder på, at de to tests ikke er velegnede til at karakterisere forskelle i en population med moderat til svær funktionsnedsættelse som i SPMS. EXPAND-populationen havde som udgangspunkt fremskreden sygdom med en median EDSS på 6,0 ved baseline, dvs. at hovedparten af patienterne var afhængige af hjælpemidler for at gå. Der er ikke andre DMTer, for hvilke man har kunnet dokumentere effekt på T25FW i en SPMS population.

3.1.5 Andre resultater anmodet af Fagudvalget

CYP2C9 genotyper: Andelen af patienter i siponimods udviklingsprogram, (hvoraf langt hovedparten deltog i EXPAND studiet), som havde genotypen CYP2C9 *1*3 eller *2*3 var (14,8%). Dette niveau er i overensstemmelse med, hvad man finder i publiceret forskning på området. Patienter med disse genotyper skal ifølge produktresuméet behandles med reduceret dosis. I EXPAND studiet fik alle patienter, som var randomiseret til siponimod fuld dosis, uafhængigt af CYP2C9 genotype, hvorfor der ikke findes data på en subgruppe på **reduceret dosis**.

MR skanninger: I den fulde **SPMS** population viser MR skanningerne samlet en både statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af siponimod i forhold til placebo på patologiske forandringer i hjernen. Der ses mindre tab af hjernevolumen som følge af mindre inflammation, færre forstørrede læsioner og mindre atrofi, og der er markant flere patienter, som undgår nye eller voksende T2 læsioner og nye T1-Gd læsioner med siponimod vs. placebo. Dette er på et niveau, som med Medicinrådets metode for vurdering af merværdi ville føre til **moderat** eller **stor merværdi** af siponimod vs. placebo. De målte parametre er prædiktorer for sygdomsprogression, og en reduktion af deres forværring indikerer en udsættelse af tiden til stærkt invaliderende stadier af MS

Andre subgrupper: For patienter **uden T1-GD læsioner ved baseline** sås en statistisk signifikant HR på 0,78, p=0,0488, for siponimod vs. placebo for CDP-6, men ingen forskel for CDP-3. For patienter med **ikke-aktiv SPMS** (udenfor indikation) sås ingen forskel mellem siponimod og placebo, hverken hvad angår CDP-3 eller CDP-6.

Rebound: De begrænsede follow-up data fra EXPAND studiet har ikke indikeret en rebound effekt efter ophør med siponimod. I henhold til produktresuméet for siponimod skal patienter, der ophører med behandling med siponimod, observeres for relevante tegn på mulig rebound.

4 Litteratursøgning

4.1 Databaser og søgestrategi

Der findes én fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem siponimod og placebo [1]. Da der ikke findes data for effektmålet 9-hole peg test (9HPT) i artiklen, blev det iht. Medicinrådets protokol for vurdering af siponimod til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) [2] undersøgt, om der findes andre fuldtekstartikler, der indeholder data for 9HPT.

Systematiske søgninger efter relevant litteratur blev udført i henhold til søgestrategierne defineret i Medicinrådets protokol [2]. Der blev søgt i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library), den 20. maj 2020. De anvendte søgestrengene er inkluderet i Appendiks 8.1, [Tabel 20](#) og [Tabel 21](#), og inklusions- og eksklusionskriterier er opsummeret i Appendiks 8.1, [Tabel 22](#).

MEDLINE søgningen gav ikke nogen resultater for siponimod og 9HPT (#5 i [Tabel 20](#)). For at sikre, at intet var overset, blev de 106 resultater for siponimod gennemgået (#3 i [Tabel 20](#)). Af disse var 13 kliniske forsøg, hvoraf kun EXPAND-studiet var udført i patienter med SPMS (Appendiks 8.1, [Figur 2](#)).

CENTRAL-søgningen gav 2 resultater for siponimod og 9HPT (#3 i [Tabel 21](#) og Appendiks 8.1, [Figur 3](#)). Begge resultater er conference abstracts. Det ene abstract [3] beskriver udelukkende baseline karakteristika for EXPAND-populationen, hvilket inkluderer 9HPT. Det andet abstract anvender data for 9HPT fra EXPAND-studiet, men der er ikke inkluderet nogle brugbare resultater i abstract [4]. Endelig blev de 83 resultater for siponimod 'trials' i CENTRAL søgningen gennemset (#1 i [Tabel 21](#) og Appendiks 8.1, [Figur 4](#)), hvilket ikke resulterede i yderligere relevante studier i patienter med SPMS.

Da ingen af søgningerne resulterede i studier med siponimod og 9HPT, blev studierne med placebo og 9HPT derfor (iht. Medicinrådets protokol) ikke gennemgået. Et PRISMA flow-diagram af søgeprocessen er inkluderet i Appendiks 8.1, [Figur 5](#).

Data for de valgte effektmål blev ekstraheret af én person og tjekket af en anden person. Hvor data ikke fremgik af primærartiklen [1], blev data ekstraheret fra EPAR [5], produktinformationen [6] eller fra EUnetHTA-rapporten [7]. Alle tal fra publikationen blev krydstjekket mod tallene i EPAR, og uoverensstemmelser er forklaret.

4.2 Relevante studier

Detaljer for det ene relevante studie, som er inkluderet i denne ansøgning, er opsummeret i [Tabel 3](#).

TABEL 3 RELEVANTE STUDIER INKLUDERET I ANSØGNINGEN

Reference (titel, førsteforfatter, tidsskrift, år)	Studie navn	NCT nummer	Studie datoer (start og [forventet] slut dato)
Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Kappos L, et al. Lancet, 2018	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312	NCT01665144 (EXPAND)	December 2012 - april 2016 (hovedstudiet) Estimeret slut dato for opfølgingsstudiet: marts 2024

4.3 Hovedkarakteristika for det inkluderede studie

Denne ansøgning er baseret på data fra EXPAND-studiet, et multicenter, dobbelt-blindet, parallel-gruppe og placebokontrolleret fase 3 studie, hvor patienter med sekundær progressiv multipel sklerose blev randomiseret til siponimod eller placebo i en 2:1 ratio.

Der indgik ialt 1.651 patienter med såvel aktiv som non-aktiv SPMS, og EXPAND-studiet er således det største studie foretaget i SPMS patienter [1].

Hovedkarakteristika for EXPAND-studiet er præsenteret i detaljer i Appendiks 8.2, [Tabel 23](#). Der redegøres for populationer og relevante effektmål i afsnittene [5.1.1](#) og [5.1.2](#). Resultater fra studiet og de komparative analyser er beskrevet i afsnit [5.1.2](#) og i Appendiks 8.4, [Tabel 24](#).

5 Klinisk spørgsmål

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

Det kliniske spørgsmål er belyst med følgende PICO:

Population

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

Intervention

Siponimod 2 mg tablet taget oralt én gang dagligt

Komparator

Placebo

Effekt mål

Disse er vist i [Tabel 4](#), som de fremgår i protokollen.

TABEL 4 **EFFEKT MÅL DEFINERET I PROTOKOLLEN**

Effekt mål	Vigtighed	Effekt målgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring (EDSS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever en vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder)	En forskel på 10 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en SAE	Forskel på 3 %-point
9 hole peg test (9HPT)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som undgår 20 % forværring fra baseline	En forskel på 5 %-point
25 fods gangtest (T25FW)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som undgår 20 % forværring fra baseline	En forskel på 10 %-point
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som undgår en 10 % forværring	En forskel på 10 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på MSQOL54	Forskel på 0,2 SMD

9HPT, Nine-Hole Peg Test; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MSQOL54, Multiple Sclerosis Quality of Life;

SAE, alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event*); SDMT, Symbol Digit Modality Test; SMD, standardised mean difference;

T25FW, Timed 25-Foot Walk

Kilde: [2]

For alvorlige uønskede hændelser ønskes en fuld liste over alle registrerede SAE med udspecificering af frekvens i hhv. intervention- og komparatorgrupperne – jf. møde med Medicinrådets sekretariat den 26. maj 2020.

Hvad angår livskvalitet, fremgår det under den detaljerede beskrivelse i protokollen, at det er Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS)-29 og ikke Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54, Fagudvalget ønsker data på, hvilket blev bekræftet ved et møde mellem Novartis og Medicinrådets sekretariat den 26. maj 2020.

Udover ovennævnte har Fagudvalget under "Andre overvejelser" angivet ønske om at se:

- Information om hyppighed af de forskellige CYP2C9 genotyper, samt en subgruppeanalyse af patienter, der er behandlet med reduceret dosis
- Data på opfølgende MR skanninger i hele studieperioden
- Data for patienter uden gadolinium-opladning ved baseline
- Data (kritiske og vigtige effektmål) for patienter med ikke-aktiv SPMS
- Opfølgingsdata på patienter, som stoppede med siponimod for at belyse evt. rebound.

Fagudvalget har valgt at sammenligne siponimod med placebo, og af protokollen fremgår det, at der i vurderingen vil blive taget højde for, at denne sammenligning ikke er retvisende, eftersom patienterne i klinisk praksis modtager behandling med sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapy, DMT). I forbindelse med udarbejdelsen af den foreløbige ansøgning for siponimod (i efteråret 2019), har Novartis, i samarbejde med Det Danske Scleroseregister, undersøgt patientpopulationen med aktiv SPMS og fandt at ca. 20% var i behandling med fingolimod, ca. 20% var i behandling med natalizumab og ca. 25% var i behandling med ocrelizumab. Dette forhold blev drøftet ved ovennævnte møde med sekretariatet den 26. maj 2020, og på den baggrund vil Novartis inddrage brug af andre DMT'er i den økonomiske del af ansøgningen.

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Siponimod er godkendt til behandling af voksne patienter med SPMS med aktiv sygdom vist ved attacker eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.

EMAs godkendelse af siponimod er baseret på et stort fase 3 studie, EXPAND, hvor der indgik ialt 1.651 patienter med såvel aktiv som non-aktiv SPMS. EXPAND-studiet er det største studie foretaget i SPMS patienter.

EXPAND-studiet er et multicenterstudie, som består af en *core phase* og en *extension phase*. *Core phase* var et dobbelt-blindet, parallel-gruppe og placebokontrolleret studie, hvor patienter blev randomiseret til siponimod eller placebo i en 2:1 ratio.

Studiet var event- og exposure-drevet, således at *core phase* af studiet skulle stoppes, når der var observeret 374 patienter med 3-måneders vedvarende sygdomsforværring (confirmed disability progression, CDP-3, primært endepunkt), og mere end 95% af patienterne havde været randomiseret i et år eller mere. Den mediane tid i studiet var 21 måneder, og behandlingstiden varierede imellem 0 og 37 måneder, med en median på 18 måneder.

Under studiets *extension phase* fik alle patienter siponimod. *Extension phase* kører fortsat og er planlagt til at køre i 10 år.

Patienter, som blev inkluderet i studiet, havde SPMS, defineret som en progressiv funktionsnedsættelse i fravær af attacker med en Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på mellem 3,0 og 6,5 (inkl.) og dokumenteret EDSS-progression inden for de sidste 2 år inden studiet på ≥ 1 point for patienter med EDSS $< 6,0$ ved screening og $\geq 0,5$ point for patienter med EDSS $\geq 6,0$ ved screening.

Ved baseline var den gennemsnitlige og mediane EDSS henholdsvis 5,4 og 6,0, hvor 6,0 er udtryk for, at patienten har brug for hjælpemidler i form af stok eller lignende [8].

Patienter, som var homozygot for CYP2C9*3, blev ekskluderet fra studiet.

Alle inkluderede patienter, uanset CYP2C9 genotype, blev randomiseret til enten tbl. siponimod 2 mg p.o. dagligt eller tilsvarende placebo. Før behandlingsstart og ved afbrydelse af behandlingen i 4 dage eller mere indledtes behandlingen med en 5 dages titreringsfase. Patienter med bekræftet lymfocytal $<0.2 \times 10^9/L$ blev dosisreduceret fra 2 mg/dag til 1 mg/dag og forblev på denne dosis studiet ud.

Studiets primære endepunkt var tid til CDP-3 målt med EDSS. Der er redegjort yderligere for studiets endepunkter i [Tabel 23](#) i Appendiks 8.2, samt i resultatafsnittene [5.1.2](#) nedenfor.

5.1.1.1 Populationer

I EXPAND-studiet indgik 1.651 patienter med **SPMS**, med såvel aktiv som ikke-aktiv SPMS. Alle prædefinerede analyser er lavet på den fulde studiepopulation, og den peer-reviewed publikation er baseret på disse data.

Siponimod er efterfølgende blevet godkendt til behandling af patienter med **aktiv SPMS**, som vist ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet. Denne subgruppe var ikke prædefineret i EXPAND-protokollen, men enkelte data for denne subgruppe er præsenteret i EPARen og produktresuméet for siponimod.

I den udstrækning, der findes tilgængelige data for et effektmål, er data for PICO populationen, dvs. for patienter med aktiv SPMS, som har haft mindst ét angreb indenfor de sidste 2 år eller har radiologiske tegn på inflammation ("aktiv SPMS"), vist. For de øvrige effektmål præsenteres data for den samlede EXPAND-population.

Der gøres opmærksom på, at EXPAND studiet ikke var powered til subgruppeanalyser, hvilket medfører, at en forskel mellem siponimod og placebo i subgruppen med aktiv SPMS skal være relativ stor, før den også er statistisk signifikant.

Fagudvalget ønsker at se data for patienter med **ikke-aktiv SPMS** (ikke prædefineret subgruppe, udenfor indikation) og **patienter uden GD-T1 læsioner ved baseline** (prædefineret subgruppe). Her findes publicerede data for det kritiske endepunkt CDP-3.

Derudover har Fagudvalget ønsket at se data for **patienter, som er behandlet med lavere dosis** på baggrund af deres CYP2C9 genotype. Idet alle patienter i EXPAND-studiet blev behandlet med tbl. siponimod 2 mg dagligt efter optitrering, findes denne subgruppe ikke. Der henvises til afsnit [5.1.2.3.3](#).

TABEL 5 ANVENDTE POPULATIONER OG SUB-POPULATIONER

Population	Kommentar
Aktiv SPMS*	PICO population
SPMS	Fuld population. Publiceret i [1]
Ikke-aktiv SPMS	Post hoc defineret subgruppe
Ingen T1-Gd læsioner ved baseline	Prædefineret subgruppe
Behandlet på reduceret dosis (1 mg)	Patienter skulle kun dosisreduceres ved svær lymfocytopeni

Gd, gadolinium; N, antal patienter i populationen; PICO, population - intervention – comparator – outcome;

SPMS, Sekundær progressiv multipel sklerose

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

5.1.1.2 Datakilder

Publicerede data er primært fra Kappos et al [1], suppleret med data fra EPAR [5] og produktresuméet [6] for siponimod, samt EUnetHTA's assessment report for siponimod [7].

For alvorlige uønskede hændelser ønskes en fuld liste over alle registrerede SAE med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgrupperne – jf. møde med Medicinrådets sekretariat den 26. maj 2020. På denne baggrund medsendes data on file for alle SAEer for den relevante PICO-population (**aktiv SPMS**).

5.1.2 Resultater per studie

5.1.2.1 Kritiske effektmål

5.1.2.1.1 Vedvarende sygdomsforværring

Vedvarende sygdomsforværring (**Confirmed Disability Progression, CDP**) er defineret som en ændring i EDSS score på 1 ved en baseline score på 3,0-5,0 og 0,5 ved en baseline score på 5,5-6,5. EDSS går fra 0 (fuld funktion) til 10 (død), og en score på 6,0 og derover er kendetegnet ved, at patienten ikke kan gå uden hjælpemidler [8].

I EXPAND-studiet blev EDSS målt hver 3. måned, og det primære endepunkt var CDP-3, svarende til vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder. Et sekundært endepunkt var CDP-6, vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 6 måneder.

Fagudvalget har defineret CDP-3 som et kritisk effektmål. Eftersom observationsperioden for CDP-6 er længere, og CDP-6 anbefales som effektmål i European Medicines Agency's (EMA's) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline for multipel sklerose (MS) studier [9], er data for CDP-6 præsenteret som supporterende data. Alle data er vist i [Tabel 6](#) og [Tabel 7](#).

Nedenstående resultater er generelt baseret på en median behandlingstid på 18 måneders data. Derudover er der for populationen med **aktiv SPMS** vist andelen af patienter med CDP-3 og CDP-6 ved 36 måneder, som er baseret på aflæsning af Kaplan-Meier kurver fra produktresuméet for siponimod [6].

Resultater

TABEL 6 RESULTATER FOR VEDVARENDE SYGDOMSFORVÆRRING (CDP-3)

Andel patienter med CDP-3 efter en median behandlingstid på 18 måneder									
Population	Studiearm	N	Resultat (CI) (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
				Forskel	95% CI	P-værdi	HR	95% CI	P-værdi
Aktiv SPMS (36 måneder) ¹	Siponimod	516	32,3 (NR)	-11,0	-17,5; -3	0,0094	0,69	0,53; 0,91	0,0094
	Placebo	263	43,7 (NR)						
Aktiv SPMS	Siponimod	515	24,9 (21,1; 28,6)	-9,7464	-16,60; -2,89	0,0046	0,69	0,53; 0,91	0,0094
	Placebo	263	34,6 (28,9; 40,3)						
SPMS	Siponimod	1096	26,3 (23,7; 28,9)	-5,4657	-10,16; -0,77	0,0211	0,79	0,65; 0,95	0,0134
	Placebo	545	31,7 (27,8; 35,7)						
Ikke-aktiv SPMS	Siponimod	NR	NR	NR	NR	NR	0,93	0,71; 1,23	0,6215
	Placebo	NR	NR						
Patienter uden T1-Gd læsion ved baseline	Siponimod	828	26,4 (23,4; 29,5)	-4,3941	-9,76; 0,97	0,1051	0,82	0,66; 1,02	0,0739
	Placebo	415	30,8 (26,4; 35,3)						

¹ Estimat ved 36 måneder aflæst på Kaplan Meier plot. Se desuden Appendix 8.3

CI, confidence interval; CDP-3, confirmed disability progression bekræftet efter 3 måneder; Gd, gadolinium; HR, hazard ratio; NR, not reported; SPMS, Sekundær progressiv multipel sklerose

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendix 8.3

Kilde: Tabel 24

TABEL 7 RESULTATER FOR VEDVARENDE SYGDOMSFORVÆRRING (CDP-6)

Andel patienter med CDP-6 efter en median behandlingstid på 18 måneder									
Population	Studiearm	N	Resultat (CI) (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
				Forskel	95% CI	P-værdi	HR	95% CI	P-værdi
Aktiv SPMS (36 måneder) ¹	Siponimod	516	24,3 (NR)	-10,6	-15,6; -3,8	0,004	0,63	0,47; 0,86	0,004
	Placebo	263	32,5 (NR)						
Aktiv SPMS	Siponimod	515	19,0 (15,6; 22,4)	-9,1078	-15,51; -2,70	0,0042	0,63	0,47; 0,86	0,004
	Placebo	263	28,1 (22,7; 33,6)						
SPMS	Siponimod	1096	19,9 (17,5; 22,3)	-5,6141	-9,97; -1,26	0,0101	0,74	0,60; 0,92	0,0058
	Placebo	545	25,5 (21,8; 29,2)						
Ikke-aktiv SPMS	Siponimod	NR	NR	NR	NR	NR	0,87	0,64; 1,19	0,3762
	Placebo	NR	NR						
Patienter uden T1-Gd læsion ved baseline	Siponimod	828	19,9 (17,2; 22,6)	-4,6508	-9,61; 0,31	0,0617	0,78	0,61; 1,00	0,0488
	Placebo	415	24,6 (20,4; 28,7)						

¹ Estimat ved 36 måneder aflæst på Kaplan Meier plot. Se desuden Appendix 8.3

CI, confidence interval; CDP-6, confirmed disability progression bekræftet efter 6 måneder; Gd, gadolinium; HR, hazard ratio; NR, not reported; SPMS, Sekundær progressiv multipel sklerose

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendix 8.3

Kilde: Tabel 24

Konklusion

For patienter med **aktiv SPMS** (PICO-populationen) var andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring (CDP-3) i siponimod armen 32,3% vs. 43,7% i placeboarmen ved 36 måneder. Således var der en absolut forskel mellem behandlingsarmene på 11,0 %-point (95% CI 3; 17,5, $p = 0,0094$). For CDP-6 var andelen 24,3% i siponimodarmen vs. 32,5% i placeboarmen ved 36 måneder, resulterende i en absolut forskel mellem behandlingsarmene på 10,6 %-point (95% CI 3,8; 15,6; $p = 0,004$).

Efter 18 måneders median behandlingstid var der statistisk signifikant færre tilfælde af CDP-3 for patienter behandlet med siponimod vs. placebo (24,9% vs. 34,6%, $p=0,0046$, HR 0,69, 95% CI 0,53; 0,91, $p=0,0094$). Den estimerede HR svarer ifølge Medicinrådets metode til **merværdi af ukendt størrelse**, idet den øvre grænse for konfidensintervallet netop krydser 0,90, og betingelserne for moderat merværdi således ikke er opfyldt. Ved anvendelse af det mere robuste effektmål, CDP-6 sås en HR på 0,63, 95% CI 0,47; 0,86, $p=0,04$, hvilket svarer til en **moderat merværdi** ifølge Medicinrådets metode.

For hele **SPMS** populationen var forskellen mellem siponimod vs. placebo for andelen af patienter, som oplevede vedvarende sygdomsforværring (CDP-3), ligeledes statistisk signifikant, (26,3% vs. 31,7%, $p=0,0211$, HR 0,79, 95% CI 0,65; 0,95, $p=0,0134$). En tilsvarende forskel sås for CDP-6, hvor HR var 0,74, 95% CI 0,60; 0,92, $p=0,0058$. Den estimerede HR svarer iht. Medicinrådets metode til en **merværdi af ukendt størrelse**.

Patienter med **aktiv SPMS** havde bedre effekt af siponimod vs. placebo, end den fulde **SPMS** population, idet der sås en risikoreduktion for populationen med aktiv SPMS på hhv. 31% og 37% for CDP-3 og CDP-6, vs. en risikoreduktion for den fulde SPMS population på hhv. 21% og 26% for CDP-3 og CDP-6.

For patienter med **ikke-aktiv SPMS** sås ingen forskel mellem siponimod og placebo, hverken hvad angår CDP-3 eller CDP-6.

For patienter **uden T1-GD læsioner ved baseline** sås en statistisk signifikant HR på 0,78, $p=0,0488$, for siponimod vs. placebo for CDP-6, men ingen forskel for CDP-3.

5.1.2.1.2 Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)

Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, som oplever en **SAE**, er et kritisk endepunkt. Derudover ønsker Fagudvalget at se en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgrupperne.

Ved et møde mellem Novartis og Medicinrådets sekretariat den 26. maj 2020 gav sekretariatet udtryk for, at det var ønskeligt at se alle SAE data med udspecificering af frekvens i hhv. siponimod- og placeboarmen, ud over, hvad der er publiceret, idet der i Kappos et al [1] kun er vist SAE'er, som er rapporteret af $\geq 0,5\%$ af patienterne i enten siponimod- eller placeboarmen, se [Tabel 9](#).

På den baggrund er alle SAE'er vist i Appendix 8.5 for patienter med aktiv SPMS (PICO-populationen) (data on file).

Resultater

I [Tabel 8](#) ses resultatet for den fulde **SPMS** population.

TABEL 8 RESULTATER FOR ALVORLIGE UØNSKEDE HÆNDELSER (SAE)

Andel af patienter med en alvorlig ønsket hændelse (SAE)									
Population	Studiearm	N	Resultat (CI) (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
				Forskel	95% CI	P-værdi	RR	95% CI	P-værdi
SPMS	Siponimod	1099	17,9 (15,7; 20,2)	2,7239	-1,05; 6,49	0,1630	1,1792	0,932; 1,492	0,1630
	Placebo	546	15,2 (12,2; 18,2)						

CI, confidence interval; RR, relativ risiko, SAE, serious adverse event; SPMS, Sekundær progressiv multipel sklerose

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendiks 8.3

Kilde: Tabel 24

TABEL 9 SAE RAPPORTERET I ≥0,5% AF PATIENTERNE I ENTEN SIPONIMOD- ELLER PLACEBOARMEN

Hændelse	Siponimod (N=1099)	Placebo (N=546)
Alle SAE	197 (17,9%)	83 (15,2%)
Alanin aminotransferase forhøjet	10 (1%)	2 (<1%)
Aspartat aminotransferase forhøjet	5 (<1%)	1 (<1%)
Basalcellecarcinom	11 (1%)	6 (1%)
Hjernerystelse	5 (<1%)	0 0
Depression	5 (<1%)	2 (<1%)
Urinvejsinfektion	13 (1%)	6 (1%)
Selvmordsforsøg	4 (<1%)	3 (1%)
Gangforstyrrelse	1 (<1%)	3 (1%)
Multipel sklerose relaps	2 (<1%)	7 (1%)
Paraparese	0 0	3 (1%)

SAE, alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event*)

Kilde: Kappos et al 2018 [1]

Af den fulde liste i Appendiks 8.5 over SAE'er i henholdsvis siponimod og placebo armen for patienter med **aktiv SPMS** (PICO populationen) fremgår, at der for patienter med **aktiv SPMS** var færre patienter i siponimod-armen vs. placebo, som oplevede en SAE (15,9% vs. 17,9%). Således ser forskellen i den fulde population ud til at være drevet af, at siponimod tåles dårligere i en ikke-aktiv SPMS population, til hvilken siponimod ikke er godkendt.

Konklusion

For den fulde **SPMS** population oplevede samlet set 17,9% af patienterne i siponimod-armen en SAE vs. 15,2 % i placebo-armen (RR 1,1792 95% CI 0,932; 1,492). Hverken den absolutte eller den relative forskel er statistisk signifikant (p=0,1630 for begge). For patienter med **aktiv SPMS** var frekvensen *lavere* i siponimod-armen end i placebo-armen (15,9% vs. 17,9%). Den lidt højere frekvens af SAE'er, som ses for den fulde SPMS population ser således ud til at være drevet af en højere frekvens af SAE'er i populationen med mere fremskreden sygdom, **ikke-aktiv SPMS**, som siponimod ikke er indiceret til.

5.1.2.1.3 9 hole peg test

I **9 Hole Peg Test (9HPT)** måler man den tid, det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt med den dominerende og ikke-dominerende hånd. I EXPAND studiet var 9HPT et eksplorativt effektmål og indgik som ét af tre effektmål i det kompositte effektmål "Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) z-score". En forværring på 20 % i 9HPT score bekræftet efter 3 måneder ansås som sygdomsforværring [5].

Data er ikke publiceret, men af EPAR for siponimod fremgår, at der ikke var nogen signifikant forskel mellem siponimod og placebo på 9HPT score i EXPAND studiet.

Effektmålet 20% forværring i 9HPT score er ikke valideret i en SPMS population [10].

Et nyligt studie [11], som fulgte 229 patienter med progressiv MS (heraf 86,0 % med SPMS) i fire år, udfordrer brugen af 9HPT i patienter med høj EDSS. Dette studie beskriver en patient population med en gennemsnitlig EDSS på $6,2 \pm 1,3$, altså tæt på EXPAND studiets beskrevne population. Fordelingen af 9HPT data i dette studie for patienter med moderat til svær MS (EDSS på $6 \pm 0,6$ og $7,5 \pm 0,5$, hhv) var

- a. kraftigt asymmetrisk,
- b. karakteriseret ved lav varians, og
- c. det standardiserede respons gennemsnit (gennemsnitlig score / SD på ændring) var mindre end 0,5.

Disse karakteristika indikerer, at for en patientgruppe med moderat og svær MS er 9HPT kun i mindre grad responsiv på ændringer i patientens tilstand hvilket kan gøre fortolkningen af 9HPT i EXPAND populationen tvivlsom.

Konklusion

Validiteten af 9HPT i en population med aktiv SPMS er tvivlsom. Der sås ingen effekt af siponimod vs. placebo på 9HPT i den fulde **SPMS** population.

5.1.2.2 Vigtige Effektmål

5.1.2.2.1 25 fods gangtest

Den funktionelle 25 fods gangtest (*Timed 25-Foot Walk*, **T25FW**) test er ofte anvendt til patienter med MS og måler den tid, det tager at gå 25 fod. I EXPAND-studiet er tid til 3 måneders bekræftet 20% forværring fra baseline i 25 fods gangtest valgt som et af de to primære sekundære effektmål.

Der er dog flere forhold, som gør, at dette effektmål er mindre egnet i EXPAND populationen, af hvilke 56% af patienterne gjorde brug af hjælpemidler til gangfunktion. Disse forhold beskrives nedenfor.

- I EXPAND-studiet var den mediane EDSS score ved baseline 6,0, hvilket svarer til, at over halvdelen af patienterne var afhængige af stok eller lignende for at gå 100 meter [8]. Men et skift i EDSS fra 5,5 til 6,0 umuliggør, at T25FW testen kan udføres under ens betingelser. I EXPAND studiet blev ny eller ændret behov for hjælpemidler vurderet som progression i T25FW.
- De studier, der dokumenterer, at en 20% ændring i T25FW er en klinisk signifikant ændring, har været udført i fuldt mobile RRMS patienter med EDSS score op til 5,5 [12, 13].
- Et nyligt studie [11], som fulgte 229 patienter med progressiv MS (heraf 86,0% med SPMS) i fire år, viste at T25FW testen udført hos patienter med moderat til svær MS (EDSS på $6 \pm 0,6$ og $7,5 \pm 0,5$, hhv) gav data
 - a. som ramte max-værdi for testen (ceiling effekt),
 - b. var karakteriseret ved lav varians, og
 - c. havde et standardiseret respons gennemsnit (gennemsnitlig score / SD på ændring) mindre end 0,5.

Disse karakteristika indikerer, at T25FWT ikke er velegnet til at beskrive ændringer i patientens tilstand, når den er udført på en population med EDSS værdier som i EXPAND studiet.

- Ovennævnte observationer understøttes af, at der for studier i tilsvarende populationer som i EXPAND studiet med andre DMter, som interferon (IMPACT) og natalizumab (ASCEND), ikke er vist effekt på T25FW [14, 15]. Det mest effektive lægemiddel til at forbedre gangfunktionen hos MS patienter er fampridine (en Kv1 kanal blokker). I en undersøgelse i en næsten tilsvarende population til EXPAND, hvis inklusionskriterie var en T25FW tid i intervallet 8-45 sekunder (EDSS gennemsnit 5,8 (2,5 -7)), var 65% af deltagerne non-responders [16].

Resultater

I EXPAND-studiet har man set på andel af patienter, som får en 20% forværring i T25FW. Man fandt, at 39,7% i siponimod-armen vs. 41,4% i placebo-armen havde progression målt ved T25FW (HR 0,94, p=0,44) [1].

En post hoc analyse hos patienter med EDSS ≤5,5 viste en større absolut forskel mellem behandlingsarmene med 30,3% i siponimod-armen vs. 36,4% i placebo-armen (HR 0,85, p=0,25) [1].

Hverken for den fulde SPMS population, eller for subgruppen med EDSS ≤5,5 var forskellen mellem siponimod og placebo statistisk signifikant, men der ses tendens til effekt af siponimod i subgruppen af patienter med EDSS ≤5,5, idet p-værdien rykker fra 0,44 i den fulde SPMS population til 0,25 i subgruppen med EDSS ≤5,5. Dette understøtter, at T25FW er mere relevant i en population med lavere EDSS.

Fagudvalget ønsker at vurdere effekten af siponimod baseret på andel af patienter, der undgår en 20% forværring i gangfunktion efter 2 år. Disse data er beregnet ud fra ovenstående og er vist for den fulde SPMS population i [Tabel 10](#). Resultaterne er baseret på en median behandlingstid på 18 måneder.

TABEL 10 RESULTATER FOR 25-FODS GANGTEST (T25FW)

Andel patienter der undgår 20% forværring fra baseline i T25FW efter en median behandlingstid på 18 måneder									
Population	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
				Forskel	95% CI	P-værdi	RR	95% CI	P-værdi
SPMS	Siponimod	1087	60,3 (57,3; 63,2)	1,6941	-3,37; 6,76	0,5114	1,0289	0,944; 1,121	0,5114
	Placebo	543	58,6 (54,4; 62,7)						

CI, confidence interval; RR, relativ risiko; SPMS, Sekundær progressiv multipel sklerose; T25FW, Timed 25-Foot Walk

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendix 8.3

Kilde: [Tabel 24](#)

Konklusion

Der sås ingen signifikant forskel mellem siponimod og placebo for T25FW i den fulde SPMS population.

EXPAND-populationen havde som udgangspunkt en median EDSS på 6,0 ved baseline, dvs. at hovedparten af patienterne var afhængige af hjælpemidler for at gå.

T25FW er ikke valideret i en SPMS-population og en nylig undersøgelse tyder på, at testen ikke er velegnet til en population med moderat til svær funktionsnedsættelse. Dette understøttes af, at man i en post hoc analyse af subgruppen med EDSS ≤5,5 fandt bedre effekt af siponimod vs. placebo, end i den fulde SPMS population, omend ikke statistisk signifikant.

Der er ikke andre DMter, for hvilke man har kunnet dokumentere effekt på T25FW i en SPMS population.

5.1.2.2.2 Kognitiv funktion "Symbol Digit Modality Test"

I EXPAND-studiet blev den kognitive funktion målt ved **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)**, som var eksplorativt effektmål. I denne test skal patienterne på tid matche symboler og tal ud fra en forudbestemt nøgle. Testen er enkel og hurtig og kan med stor sensitivitet beskrive ændringer i kognitiv funktion over tid. Scoren bestemmes ud fra, hvor mange matchende kombinationer af symboler og tal patienterne har opnået på 90 sekunder og kan maksimalt være 110 point [17].

Fagudvalget har bedt om data på andel af patienter, som undgår en 10% forværring. Af produktresuméet fremgår andelen af patienter med 4-points forværring i SDMT i de to behandlingsarme for den fulde SPMS population.

Både en 10% forværring og en 4-points ændring anses for at være klinisk relevante ændringer [18], og ydermere var den gennemsnitlige score ved baseline i EXPAND 41 point, hvorfor data fra produktresuméet kan anvendes til at vurdere merværdien af siponimod for dette effektmål.

Der er kun publiceret data for den fulde **SPMS** population [6], som vist i [Tabel 11](#).

Resultater

I den fulde **SPMS** population var andelen af patienter med 4-point forværring i SDMT 16,0 % i siponimod-armen vs. 20,9 % i placebo-armen. Dette svarer til en risikoreduktion på 25%, $p = 0,163$ [6].

Fagudvalget har bedt om at se andelen af patienter, der undgår forværring. Resultater for dette er vist i [Tabel 11](#) for den fulde **SPMS** population.

TABEL 11 RESULTATER FOR KOGNITIV FUNKTION (SDMT)

Andel patienter der undgår 4 point forværring fra baseline i SDMT efter en median behandlingstid på 18 måneder									
Population	Studiearm	N	Resultat (CI) (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
				Forskel	95% CI	P værdi	RR	95% CI	P værdi
SPMS	Siponimod	1099	84,0 (81,8; 86,2)	4.8646	0.82; 8.90	0,0159	1,0615	1,009; 1,116	0,0159
	Placebo	546	79,1 (75,7; 82,5)						

CI, confidence interval; RR, relativ risiko; SDMT, Symbol Digit Modality Test; SPMS, sekundær progressiv multipel sklerose
Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendiks 8.3

Kilde: [Tabel 24](#)

Konklusion

Siponimod havde positiv effekt på kognition målt ved SDMT. I den fulde **SPMS** population er andelen af patienter, der undgår forværring af den kognitive funktion målt ved SDMT 84,0 % (CI 81,8; 86,2) i siponimod-armen vs. 79,1 % (CI 75,7; 82,5) i placebo-armen, og den relative risiko er 1,0615 (95% CI 1,009;1,116), $p=0,0159$ i siponimods favør.

Den observerede RR for den fulde SPMS population svarer ifølge Medicinrådets metode til en **lille merværdi**.

5.1.2.2.3 Livskvalitet

Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) er et valideret, sygdomsspecifikt spørgeskema til at måle livskvalitet hos patienter med sklerose. Spørgeskemaet består af 20 spørgsmål om patientens fysiske status og 9 spørgsmål om patientens psykiske status [19]. I EXPAND indgik MSIS-29 som et eksplorativt effektmål.

Fagudvalget har bedt om standardized mean difference (SMD) som udgangspunkt for foreløbig kategorisering af siponimods værdi. For at kunne beregne disse, er det nødvendigt at kende SD for effektmålet for siponimod- og placebo-armen. Disse er ikke publiceret, hvorfor data for least square (LS) mean er vist i det følgende, (se statistiske overvejelser i Appendiks 8.3, for flere detaljer).

Resultater

Der er kun publiceret sparsomme data for den fulde **SPMS** population, som er vist i [Tabel 12](#).

TABEL 12 RESULTATER FOR MSIS-29 FYSISK STATUS-SCORE

LSmean ændring fra baseline i MSIS-29 fysisk status-score ved 12 og 24 måneder						
Population	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forrskel i effekt		
Tidspunkt				Forskel	95% CI	P værdi
SPMS 24 måneder	Siponimod	1001	3,31 (1,71; 4,91)	-1,36	-3,93; 1,21	0,3
	Placebo	508	4,67 (2,47; 6,87)			
SPMS 12 måneder	Siponimod	1001	1,33 (0,06; 2,60)	-2,89	-4,83; -0,96	0,0034
	Placebo	508	4,22 (2,52; 5,92)			

CI, confidence interval; LS, least square; MSIS, Multiple Sclerosis Impact Scale; SPMS, sekundær progressiv multipel sklerose
Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendiks 8.3

Kilde: [Tabel 24](#)

For MSIS psykologisk status-score var der ingen statistisk signifikant forskel mellem siponimod og placebo i SPMS populationen efter hhv. 12 og 24 måneder ($p=0,0604$ og $p=0,6703$) [5].

Konklusion

For MSIS-29 fysisk score var der en forskel mellem siponimod vs. placebo på -2,89, som var statistisk signifikant ($p=0,0034$), men ved 24 måneder var forskellen mellem behandlingsarmene -1,36, og ikke længere statistisk signifikant ($p=0,3$). Det bemærkes, at den mediane behandlingstid i studiet var 18 måneder.

Der var ingen statistisk signifikant forskel på effekten af siponimod vs. placebo i **SPMS** populationen på MSIS-29 psykologisk score, hverken efter 12 måneder ($p=0,0604$) eller efter 24 måneder ($p=0,6703$).

5.1.2.3 Andre resultater anmodet af Fagudvalget

5.1.2.3.1 CYP2C9-genotyper.

Siponimod metaboliseres primært af cytokrom P450 2C9 (CYP2C9), og personer med CYP2C9 *3*3 genotypen er "poor metabolisers" og således ikke kandidater til behandling med siponimod. Personer med CYP2C9 *1*3 eller *2*3 skal behandles med reduceret dosis [6].

Hypighed af forskellige CYP2C9-genotyper varierer mellem forskellige etniske populationer, hvor andelen med CYP2C9 *3*3 og anden genpolymorfisme for CYP2C9 er størst blandt kaukasere [20-22]. Tabel 13 viser frekvensen af de forskellige CYP2C9 genotyper hos kaukasere.

TABEL 13 CYP2C9 GENOTYPER. HYPPIGHED OG INDICERET SIPONIMOD DOSIS

CYP2C9 genotype	Hypighed hos kaukasere (%)
*1*1	62–65
*1*2	20–24
*1*3	9–12
*2*2	1–2
*2*3	1,4–1,7
*3*3	0,3–0,4

Kilde: [6, 20-22]

I EXPAND-studiet var patienter med CYP2C9 *3*3 genotypen ekskluderet, og andelen af patienter i siponimods udviklingsprogram, (hvoraf langt hovedparten deltog i EXPAND studiet), som havde genotypen CYP2C9 *1*3 eller *2*3 var (14,8%) [5].

Fagudvalget har bedt om subgruppeanalyse på patienter, der behandles på reduceret dosis. Eftersom alle patienter i EXPAND studiet, som blev randomiseret til siponimod, blev behandlet med 2 mg dagligt uanset CYP2C9 genotype, findes denne subgruppe ikke.

5.1.2.3.2 Opfølgende MR scanninger i hele studieperioden

I EXPAND-studiet var ændring fra baseline i total volumen for T2 læsioner et vigtigt sekundært effektmål.

Andre magnetisk resonans (MR) skanning-effektmål var:

- Antal nye eller voksende T2 læsioner
- Andel patienter uden nye eller voksende T2 læsioner på alle post-baseline scanninger
- Kumulative antal T1-Gadolinium (Gd) læsioner
- Andel patienter uden T1-Gd læsioner på alle post-baseline scanninger
- Procentvis ændring i hjernevolumen efter baseline

MR scanninger blev udført ved baseline og herefter ved måned 12, 24 og 36 samt ved slutningen af den kontrollerede *core phase* af studiet. De deltagende centre blev trænet i en MR manual, som beskrev de tekniske krav, krav til billedkvalitet og de administrative procedurer i forbindelse med MR scanninger. Alle scanninger blev vurderet af et central, blindet MR center mht. kvalitet, og om hvorvidt MR manualen var fulgt. Såfremt en skanning ikke var korrekt udført, blev centeret bedt om at gentage skanningen så hurtigt som muligt. Efter kvalitetskontrollen blev scanningerne analyseret i henhold til standardiserede procedurer.

Resultater

Alle resultater angivet nedenfor gælder for hele studiepopulationen, dvs. **SPMS** populationen, uanset om der er tale om aktiv eller ikke-aktiv SPMS [1].

TABEL 14 TOTAL VOLUMEN FOR T2 LÆSIONER

Justeret gennemsnitlig ændring fra baseline i total T2 læsion volumen (mm ³)						
	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P værdi
Ved måned 12	Siponimod	997	204,9 (72,6; 337,3)	-613,1	-800,2; -426,0	<0,0001
	Placebo	497	818,0 (646,8; 989,3)			
Ved måned 24	Siponimod	614	162,9 (17,9; 307,9)	-777,5	-990,6; -564,4	<0,0001
	Placebo	299	940,4 (749,7; 1131,1)			
Over måned 12 og 24	Siponimod	995	183,9 (53,8; 314,0)	-695,3	-877,3; -513,3	<0,0001
	Placebo	495	879,2 (711,6; 1046,8)			

N, antal patienter inkluderet i analysen

CI, confidence interval

Kilde: Kappos et al 2018 [1] tabel 2

Den gennemsnitlige ændring i T2 læsion volumen, 183,9 mm³ for siponimod-behandlede patienter mod 879,2 mm³ for placebo-behandlede, er en statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduktion i det totale T2 læsion volumen hos siponimod behandlede patienter over hele studieperiodens forløb (Tabel 14). Det totale T2 volumen er over en længere årrække en prediktor for EDSS forværring [23].

TABEL 15 ANTAL NYE ELLER VOKSENDE T2 LÆSIONER

Gennemsnitligt antal nye eller voksende T2 læsioner						
	Studiearm	N	Resultat (CI)	RR	95% CI	P værdi
Justeret gennemsnit over alle besøg	Siponimod	1099	0,70 (0,58; 0,84)	0,19	0,16; 0,24	<0,0001
	Placebo	546	3,60 (3,03; 4,29)			

N, antal patienter inkluderet i analysen

CI, confidence interval; RR, relativ risiko

Kilde: Kappos et al 2018 [1] tabel 2

Det gennemsnitlige antal nye eller voksende T2 læsioner over alle besøg var 0,70 for siponimod behandlede og 3,60 for placebo-behandlede, hvilket var signifikant forskelligt ($p < 0,0001$) og indikerer en nedsat inflammatorisk aktivitet i CNS hos siponimod-behandlede patienter (Tabel 15).

Behandlingsrelevant ændring i volumen af cortical grå substans (cGM) og thalamus blev karakteriseret post-hoc. Siponimod behandlede patienter udviste hhv. 88% og 43% mindre tab i cGM volumen efter hhv. 12 og 24 måneder, sammenlignet med patienter i placebo gruppen ($p < 0,0001$ for begge perioder). For thalamus var forskellen i volumentab på 47% og 31% i siponimods favør i de samme tidsrum ($p < 0,0001$, begge perioder) [24].

TABEL 16 PATIENTER UDEN NYE ELLER VOKSENDE T2 LÆSIONER

Andel patienter uden nye eller voksende T2 læsioner på alle post-baseline skanninger								
Studiearm	N	Resultat (CI) (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
			Forskel	95% CI	P-værdi	RR	95% CI	P-værdi
Siponimod	1026	56,9 (53,9; 60,0)	19,67	14,49; 24,84	0,0000	1,5279	1,349; 1,731	0,0000
Placebo	510	37,3 (33,1; 41,5)						

N, antal patienter inkluderet i analysen

CI, confidence interval; RR, relativ risiko

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendiks 8.3

Kilde: Kappos et al 2018 [1] tabel 2 og EPAR side 81 [5]

Andelen af patienter uden nye eller voksende T2 læsioner var hhv 56,9% (CI 53,9; 60,0) i siponimod-armen vs. 37,3% (CI 33,1; 41,5) i placebo-armen, $p=0,0000$ (Tabel 16). Den observerede RR svarer ifølge Medicinrådets metode til en **stor merværdi**.

TABEL 17 ANTAL T1-Gd LÆSIONER

Kumulativt antal T1-Gd læsioner						
	Studiearm	N	Resultat (CI)	RR	95% CI	P værdi
Justeret gennemsnit frem til 24 måneder	Siponimod	996	0,08 (0,07; 0,10)	0,14	0,10; 0,19	<0,0001
	Placebo	496	0,60 (0,47; 0,76)			

N, antal patienter inkluderet i analysen

CI, confidence interval; Gd, gadolinium; RR, relativ risiko

Kilde: Kappos et al 2018 [1] tabel 2

Det samlede antal T1-Gd forstærkede læsioner pr. skanning over 24 måneder var 0,08 hos siponimod behandlede og 0,60 hos placebobehandlede, og forskellen er statistisk signifikant ($p<0.0001$) (Tabel 17). Disse data sammenholdt med nye T2-læsioner indikerer en nedsat inflammatorisk aktivitet i CNS hos siponimod behandlede patienter.

TABEL 18 PATIENTER UDEN T1-Gd LÆSIONER

Andel patienter uden T1-Gd læsioner på alle post-baseline skanninger								
Studiearm	N	Resultat (CI) (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt		
			Forskel	95% CI	P-værdi	RR	95% CI	P-værdi
Siponimod	1026	89,4 (87,5; 91,3)	22,51	18,01; 27,01	0.0000	1,3367	1,253; 1,426	0,0000
Placebo	510	66,9 (62,8; 70,9)						

N, antal patienter inkluderet i analysen

CI, confidence interval; Gd, gadolinium; RR, relativ risiko

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendiks 8.3

Kilde: Kappos et al 2018 [1] tabel 2 og EPAR side 80 [5]

Andelen af patienter uden T1-Gd læsioner på alle post-baseline skanninger var hhv. 89,4% (CI 87,5; 91,3) i siponimod-armen vs. 66,9% (CI 62,8; 70,9) i placebo-armen, $p=0,0000$ (Tabel 18). Den observerede RR svarer ifølge Medicinrådets metode til en **moderat merværdi**.

TABEL 19 **PROCENTVIS ÆNDRING I HJERNEVOLUMEN EFTER BASELINE**

Justeret gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline i hjernevolumen						
		N	Resultat (CI) (%)	Forskel	95% CI	P værdi
Ved måned 12	Siponimod	903	-0,28 (-0,34; -0,23)	0,18	0,10; 0,25	<0,0001
	Placebo	439	-0,46 (-0,52; -0,39)			
Ved måned 24	Siponimod	470	-0,71 (-0,78; -0,64)	0,13	0,02; 0,24	0,020
	Placebo	239	-0,84 (-0,93; -0,75)			
Over måned 12 og 24	Siponimod	894	-0,50 (-0,55; -0,44)	0,15	0,07; 0,23	0,0002
	Placebo	436	-0,65 (-0,72; -0,58)			

N, antal patienter inkluderet i analysen

CI, confidence interval

Kilde: [1] tabel 2

Den procentvise ændring i hjernevolumen over tid er en prædikator for sygdomsprogression [25]. Siponimod-behandlede patienter havde et gennemsnitligt hjerne volumen tab på 0,50 % pr. år mod 0,65 % pr. år for placebo behandlede patienter, hvilket var en statistisk signifikant forskel ($p < 0.0002$) (Tabel 19).

Konklusion

Samlet viser MR skanningerne en både statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af siponimod i forhold til placebo på patologiske forandringer i hjernen.

Der ses mindre tab af hjernevolumen som følge af mindre inflammation, færre forstørrede læsioner og mindre atrofi, og der er markant flere patienter, som undgår nye eller voksende T2 læsioner og nye T1-Gd læsioner med siponimod vs. placebo, på et niveau som med Medicinrådets metode for vurdering af merværdi ville føre til moderat eller stor merværdi af siponimod vs. placebo.

De målte parametre er prædiktorer for sygdomsprogression, og en reduktion af deres forværring indikerer en udsættelse af tiden til stærkt invaliderende stadier af MS [25].

5.1.2.3.3 Rebound

Fagudvalget ønsker oplysninger om en evt. rebound-effekt ved ophør af behandling med siponimod. Ved behandling med fingolimod oplevede 10% rebound [26]. Siponimod ligner fingolimod på nogle punkter, men har en kortere halveringstid (produktresumeeer).

I EXPAND-studiet ophørte hhv 363 patienter (33,3%) i siponimod armen og 224 patienter (41,0%) med studiemedicinen før tid. Patienterne fulgt ved et follow-up besøg 30 dage efter ophør med studiemedicinen (EPAR). Incidensen af bivirkninger såvel i tidsperioden 1-30 dage og > 30 dage efter ophør med studiemedicin var lav, og der var ikke et konsistent mønster, som kunne indikere en rebound effekt [5].

På baggrund af de begrænsede data er der i produktresuméet for siponimod anført, at "Patienten skal observeres for relevante tegn på mulig svær forværring eller tilbagevenden af høj sygdomsaktivitet efter seponering af siponimod".

De begrænsede follow-up data fra EXPAND studiet har ikke indikeret en rebound effekt efter ophør med siponimod. I henhold til produktresuméet for siponimod skal patienter, der ophører behandling med siponimod, observeres for relevante tegn på mulig rebound.

5.1.3 Komparative analyser

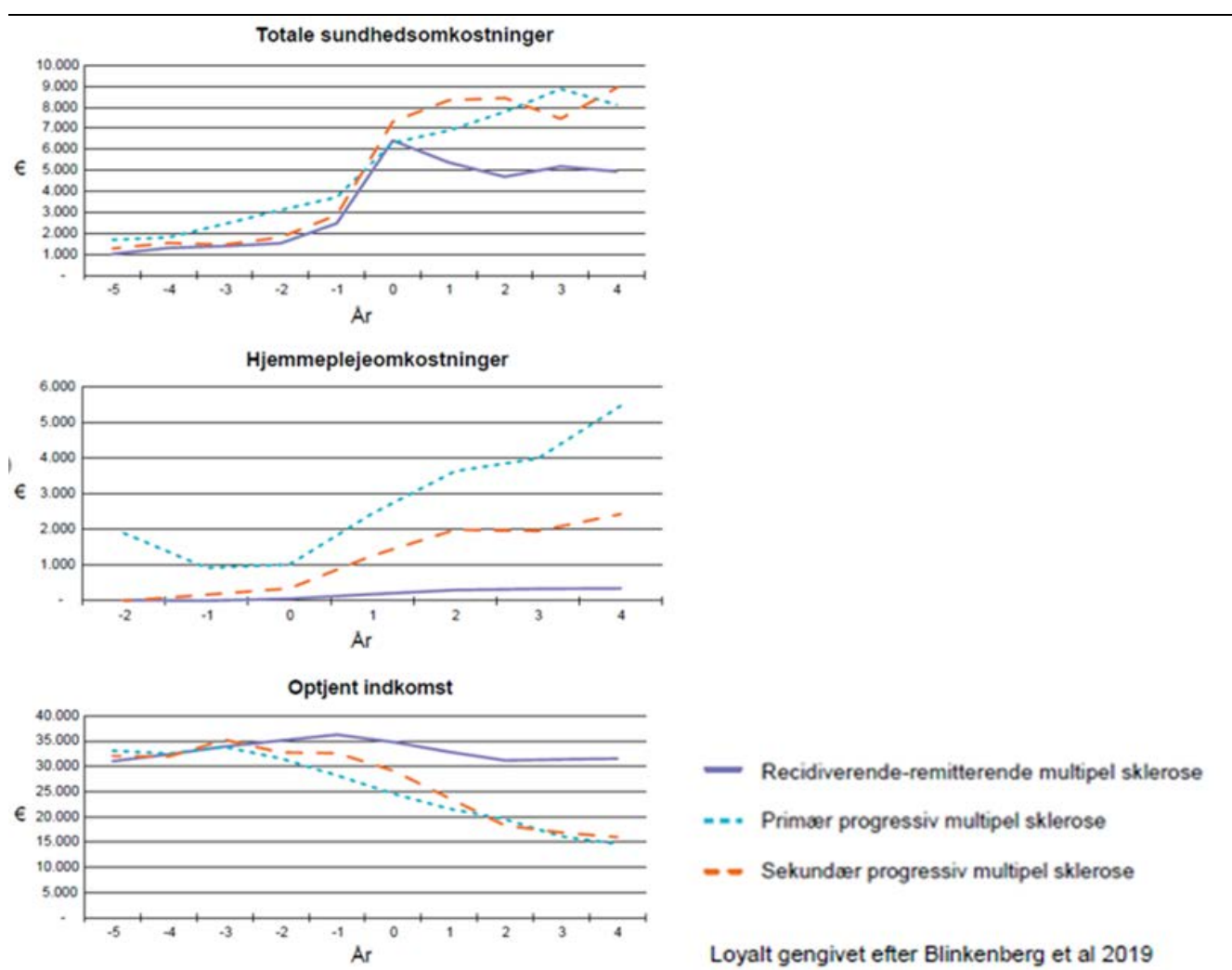
Eftersom der kun indgår ét placebo-kontrolleret studie i vurderingen af siponimod, er alle resultater beskrevet i resultatafsnittene i sektion [5.1.2](#), inklusiv de komparative analyser.

6 Andre overvejelser

6.1 Sygdomsbyrde

SPMS er en sygdom med en stor økonomisk byrde for både samfundet og de enkelte personer. Et nyligt præsenteret studie illustrerer dette for danske patienter diagnosticeret mellem 1998 og 2015. I studiet bliver patienter med hhv. RRMS, PPMS og SPMS fulgt i årene før og efter diagnose-tidspunktet. Gruppen af SPMS patienter udgør 1.452 personer (15% af den samlede studiepopulation). Analysen fokuserer på ændringer i samlede sundhedsudgifter, omkostninger ved pleje i hjemmet og endeligt fald i indtægt. Der er tale om danske patienter, men beløbene er opgjort i Euro i forbindelse med præsentation af data på en europæisk kongres [27].

FIGUR 1 SYGDOMSBYRDE FOR DANSKE PATIENTER EFTER TYPE AF MS



Sundhedsudgifter er opgjort i Euro på tværs af diagnoser, hvilket vil sige, at der er en årlig gennemsnitlig udgift på mellem €1.000 og €2.000 i op til fem år før MS-diagnosen. Året før en SPMS-diagnose stiger denne til knap €2.500 og i diagnose-året mere end fordobles den (til over €6.000). Dette nye, højere udgiftsniveau holder sig i de efterfølgende fire år. På samme måde ser man, at udgifter til hjemmepleje

stiger fra et meget lavt beløb til mere end en firedobling over en fireårig periode (under €500 ved diagnosetidspunktet til knap €2.500).

Endelig er der et lille fald i indkomst allerede året før diagnose, som for personer med SPMS mere end halveres i de efterfølgende fire år.

Sammenlagt giver studiet et indblik i de økonomiske konsekvenser ved SPMS, der både har store omkostninger til behandling og pleje, men som også påvirker patienternes økonomisk liv direkte i form af en nedgang i indtægt knyttet til problemer med fastholdelse på arbejdsmarkedet.

6.2 Udækket medicinsk behov

Der findes ingen kurativ behandling for SPMS. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTer). De nuværende DMTer er overvejende virksomme ved atakvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab samt at undgå attakker [28].

Behandlingsmulighederne for patienter med aktiv SPMS er relativt begrænsede, idet kun β -interferon, ocrelizumab og cladribin er godkendt til behandling af aktiv SPMS [29-33].

Datagrundlaget for effekt i aktiv SPMS er for nuværende behandlinger begrænset. Der er udført flere studier i SPMS med beta-interferon, hvor resultaterne har været inkonsistente [14, 34-37], og et studie med natalizumab i SPMS, hvor resultaterne var non-signifikante, hvad angår effekt på progression [15]. Ocrelizumab og cladribin er undersøgt i RMS. For ocrelizumab inkluderede studierne kun en lille subgruppe med SPMS, og data fra denne subgruppe er ikke publiceret [38, 39]. For cladribins vedkommende var patienter med SPMS ekskluderet fra det pivotale fase 3 studie [40]. Cladribin anvendes stort set ikke i Danmark til behandling af SPMS (Det Danske Scleroseregister, data trukket 8.oktober 2019).

Til trods for den manglende evidens for effekt hos SPMS patienter bliver både natalizumab og fingolimod hyppigt anvendt til behandling af SPMS i mangel af bedre alternativer. Mange patienter fortsætter i den 1. eller 2. linje behandling, som er ordineret til behandling af deres RRMS, selvom sygdommen har udviklet sig til SPMS – jf. oplysninger indhentet fra Det Danske Scleroseregister, beskrevet nedenfor.

6.3 Effekt af siponimod i aktiv SPMS

I det pivotale EXPAND-studie med siponimod vs. placebo var mål-populationen patienter med **SPMS**, uanset om der var tale om aktiv eller ikke-aktiv SPMS. Baseret på data fra studiet er siponimod godkendt af EMA til patienter med **aktiv SPMS**, vist ved attakker eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet. Det er også den population, som indgår i PICO i Medicinrådsprotokollen for siponimod. Populationen med aktiv SPMS var ikke en prædefineret subgruppe i EXPAND studiet, og data fra denne subgruppe er ikke publiceret i peer-reviewed tidsskrifter. Dette giver nogle udfordringer i forhold til at præsentere data i ansøgningen.

EXPAND studiet var ikke powered til subgruppeanalyser, hvilket medfører, at en forskel mellem siponimod og placebo i subgruppen med aktiv SPMS skal være relativ stor, før den også er statistisk signifikant.

Det primære endepunkt, CDP-3, samt CDP-6 er de eneste effektmål, for hvilke der er publicerede data for populationen med aktiv SPMS. Her ser man, at effekten vs. placebo af siponimod større i den aktive SPMS population end i den fulde SPMS population, og såvel klinisk som statistisk signifikant.

Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab samt at undgå attakker [28]. Siponimod har vist effekt på effektmål som undgåelse af fysisk funktionstab (CDP, målt ved EDSS) hos

patienter med **aktiv SPMS**, undgåelse af mental/kognitivt funktionstab (målt ved SDMT) hos patienter med **SPMS**, samt markant effekt på undgåelse af patologisk cerebral påvirkning (T2 og T1-Gd læsioner samt atrofi) hos hele **SPMS** populationen, påvirkninger som idag vides at forudgå fysiske og mentale funktionstab [25].

EXPAND studiet viste også reduktion i årlige attackrate i den fulde SPMS population fra 0,16 med placebo til 0,07 med siponimod (RR=0,45, 95% CI 0,34; 0,59, p<0,0001), et effektmål som ikke indgår i Fagudvalgets vurdering af siponimods merværdi [1], men som har været et vigtigt effektmål i alle Medicinrådsprotokoller for RRMS. Undgåelse af attacker er defineret som et generelt behandlingsmål ved MS i ECTRIMS'/EANS Guideline [28].

6.4 Patienttal

Fagudvalget vurderer, at ca. 50-100 patienter årligt vil være kandidater til behandling som følge af overgang fra RRMS til SPMS, samt at ca. 200 patienter med SPMS på nuværende tidspunkt ikke får behandling og er kandidater til siponimod.

I forbindelse med udarbejdelsen af den foreløbige ansøgning fik ansøger udtræk fra Det Danske Scleroseregister (data trukket 8. oktober 2019), og baseret på dette kan størrelsen af den potentielle patientpopulation være op til 400, hvoraf hovedparten af disse vil være i behandling med andre DMT'er. Der tages i den økonomiske del af ansøgningen udgangspunkt i protokol-antagelserne.

For yderligere detaljer henvises til den økonomiske del af ansøgningen.

6.5 Kommentar til komparator

Fagudvalgte har valgt placebo som komparator. Dette er på baggrund af, at patientpopulationerne i de studier, hvor andre DMT'er indgår, afviger væsentligt fra EXPAND-studiets population, hvilket gør det problematisk at sammenligne studierne. I protokollen angives, at sammenligningen med placebo ikke er retvisende, og at Fagudvalget tager denne overvejelse i betragtning ved vurderingen af siponimod.

I protokollen angives, at behandlingsmulighederne for patienter med aktiv SPMS er relativt begrænsede, og at mange patienter fortsætter i den behandling, de fik for deres RRMS i overgangen mellem RRMS og SPMS, samt at denne behandling også fortsætter efter at SPMS diagnosen er stillet. Dette bekræftes af et udtræk fra Det Danske Scleroseregister (data trukket 8. oktober 2019), som viste, at 76% af patienter med SPMS, som havde oplevet et attack inden for de sidste to år, var i behandling med en DMT, heraf 77% med DMT'er som ikke er indiceret til behandling af SPMS, (patienter som kun har radiologiske tegn på sygdomsaktivitet er ikke inkluderet her).

6.6 Igangværende studier i SPMS

Nedenfor vises igangværende studier i SPMS:

1. Studier ud fra EXPAND population

- Effect of Siponimod on Cognition in Patients with (SPMS): Phase 3 EXPAND Study Subgroup Analysis, Benedict et al., 2020 (poster, artikel klar til indsendelse).
- Siponimod: disentangling disability and relapses in secondary progressive multiple sclerosis, Cree et al., 2020 (artikel indsendt til Mult Scler J Exp Transl Clin).

- EXPAND MRI sub-study - MTR & grey matter atrophy, Arnold et al., 2020 (poster, artikel under færdiggørelse).
- Siponimod Slows Physical Disability Progression and Decline in CPS in SPMS Patients with Active Disease: A Post Hoc Analysis of the EXPAND Study, Gold et al., 2020 (poster, artikel under færdiggørelse).

2. Øvrige studier med siponimod

- EXCHANGE: assessment of early phase safety and tolerability of converting patients from approved oral and injectable RMS DMTs to siponimod, NCT03623243.

3. RWE studier

- AMASIA, siponimod RWE in SPMS patients (igangværende studie i Tyskland, 2020-2025) [41].

7 Referencer

1. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-73.
2. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af siponimod til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS). Version 1.0, 15. maj 2020. Available from: https://medicinraadet.dk/media/y45jjzqk/medicnr%C3%A5dets_protokol_for_vurdering_af_siponimod_til_spms_-_vers-1-0_adlegacy.pdf
3. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, Fox R, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Siponimod (BAF312) for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): baseline characteristics of the EXPAND study population. *Multiple sclerosis*. 2015;23(11 SUPPL. 1):317-8.
4. Gold R, Giovannoni G, Cree B, Vermersch P, Fox R, Bar-Or A, *et al.* Impact of primary endpoint definitions and patient baseline characteristics on study outcomes in progressive multiple sclerosis. P1239. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(S3):660-1.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Mayzent. International non-proprietary name: siponimod. Procedure No. EMEA/H/C/004712/0000. 14 November 2019. EMA/CHMP/652767/2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Mayzent: EPAR - Product Information. Annex 1 - Summary of product characteristics [internet]. Last updated 04-May-2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf
7. EUnetHTA PTJA08. Authoring Team. Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Joint Assessment. Die-men (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. 169 pages. Report No.: PTJA08. Available from: <http://www.eunethta.eu/>
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
9. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 26-Mar-2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf
10. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, *et al.* The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):711-20.
11. Barin L, Vaney C, Puhan MA, von Wyl V. Recommended outcome measures for inpatient rehabilitation of multiple sclerosis are not appropriate for the patients with substantially impaired mobility. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:108-14.
12. Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM, Uitdehaag BM, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12(5):594-8.
13. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, *et al.* Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*. 2009;15(8):984-97.
14. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, *et al.* Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002;59(5):679-87.

15. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, *et al.* Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):405-15.
16. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, *et al.* Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9665):732-8.
17. Langdon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis – Recent advances and future prospects. *European Neurological Review* [Internet]. 2010; 5(1):[69-72 pp.]. Available from: <https://touchneurology.com/cognitive-impairment-in-multiple-sclerosis-recent-advances-and-future-prospects/>
18. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):721-33.
19. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain.* 2001;124(Pt 5):962-73.
20. Scott SA, Khasawneh R, Peter I, Kornreich R, Desnick RJ. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics.* 2010;11(6):781-91.
21. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(1):1-16.
22. Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. *Thromb Res.* 2014;134(3):537-44.
23. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiet KA, Benton CE, Lanyon R, *et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808-17.
24. Arnold DL, Fox R, Bar-Or A, Cree B, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Effect of Siponimod on Cortical Grey Matter and Thalamic Volume in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis - Results of the EXPAND Study. P382. ECTRIMS Stockholm, Sweden 11-13 September 2019. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278743/douglas.l.arnold.effect.of.siponimod.on.cortical.grey.matter.and.thalamic.html>
25. Miller DH, Lublin FD, Sormani MP, Kappos L, Yaldizli Ö, Freedman MS, *et al.* Brain atrophy and disability worsening in primary progressive multiple sclerosis: insights from the INFORMS study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(3):346-56.
26. Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, *et al.* Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1270-5.
27. Blinkenberg M, Kjellberg J, Ibsen R, Magyari M. Increased socioeconomic burden in patients with primary progressive multiple sclerosis: A Danish nationwide population-based study. P455. ECTRIMS Stockholm, Sweden 11-13 September 2019. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278815/morten.blinkenberg.increased.socioeconomic.burden.in.patients.with.primary.html>
28. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, *et al.* ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
29. Rebif: EPAR - Product Information. Annex 1 - Summary of product characteristics [internet]. Last updated 30-Jan-2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rebif-epar-product-information_en.pdf
30. Betaferon: EPAR - Product Information. Annex 1 - Summary of product characteristics [internet]. Last updated 16-Oct-2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_en.pdf

31. Extavia: EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [internet]. Last updated 17-Oct 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/extavia-epar-product-information_en.pdf
32. Ocrevus: EPAR - Product Information. Annex 1 - Summary of product characteristics [internet]. Last updated 05-Jun-2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf
33. Mavenclad: EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [internet]. Last updated 04-Mar-2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf
34. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998;352(9139):1491-7.
35. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-504.
36. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63(10):1788-95.
37. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, *et al*. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):706-10.
38. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, *et al*. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
39. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, *et al*. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019;266(5):1182-93.
40. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, *et al*. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594-604.
41. Ziemssen T, Hoffmann O, Klotz L, Schreiber H, Weber MS, Rauser B. Gaining First Insights on Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Treated With Siponimod in Clinical Routine: Protocol of the Noninterventional Study AMASIA. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(7):e19598.
42. Gold R, Kappos L, Benedict RH, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, *et al*. Siponimod slows physical disability progression and decline in cognitive processing speed in SPMS patients with active disease: A post hoc analysis of the EXPAND study. EPR2118. EAN Congress. Virtual 23-26 May 2020. Available from: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/congress-2020/Present/Abstracts/02_EAN_Journal_2020_ePresentation_Sessions.pdf

8 Appendiks


8.1 Litteratursøgning

8.1.1 MEDLINE søgning via PubMed

TABEL 20 MEDLINE SØGNING UDFØRT 20. MAJ 2020

Search	Actions	Details	Query	Results
#7	...	>	Search: (#4 AND #6) NOT #5	74
#6	...	>	Search: placebo*[tw] OR sham[tiab]	309,951
#5	...	>	Search: #3 AND #4	0
#4	...	>	Search: nine hole peg test[tiab] OR 9-hole peg test[tiab] OR 9HPT[tiab] OR 9-HPT[tiab]	602
#3	...	>	Search: #1 OR #2	106
#2	...	>	Search: siponimod[tiab] OR Mayzent*[tiab] OR baf312[tiab] OR baf-312[tiab]	99
#1	...	>	Search: siponimod[nm]	47

FIGUR 2 PUBMED SØGERESULTAT – KLINISKE FORSØG MED SIPONIMOD

MY NCBI FILTERS 	13 results
All (106)	
clinical trial (13)	<input type="checkbox"/>
English & Humans (59)	1
	Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T,

8.1.2 CENTRAL søgning via Cochrane Library

TABEL 21 CENTRAL SØGNING UDFØRT 20. MAJ 2020

#1	(siponimod OR Mayzent* OR baf312 OR "baf 312"):ti,ab,kw	Limits	83
#2	("nine hole peg test" OR "9 hole peg test" OR 9HPT OR "9 HPT"):ti,ab,kw	Limits	497
#3	#1 AND #2	Limits	2
#4	("conference abstract" or review):pt	Limits	171152
#5	(conference or meeting):so	Limits	32584
#6	NCT*.au	Limits	189393
#7	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	Limits	326336
#8	#4 or #5 or #6 or #7	Limits	515740
#9	#3 not #8	Limits	0
#10	(placebo* OR sham):ti,ab,kw	Limits	314725
#11	#2 and #10	Limits	240
#12	#11 not (#8 or #9)	Limits	74

FIGUR 3 CENTRAL SØGERESULTAT – RESULTATER FOR SIPONIMOD OG 9HPT (#3)

Cochrane Reviews 0	Cochrane Protocols 0	Trials 2	Editorials 0	Special collections 0	Clinical Answers 0	Other Reviews
-----------------------	-------------------------	--------------------	-----------------	--------------------------	-----------------------	---------------

2 Trials matching "#3 - #1 AND #2"

Cochrane Central Register of Controlled Trials
Issue 5 of 12, May 2020

Select all (2) Export selected citation(s)

Order by **Relevancy** Results per page **25**

- Siponimod (BAF312) for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): baseline characteristics of the EXPAND study population**
 L Kappos, A Bar-Or, B Cree, R Fox, G Giovannoni, R Gold, P Vermersch, P Bhasin, S Arnould, T Sidorenko, E Wallstroem
 Multiple sclerosis., 2015, 23(11 SUPPL. 1), 317-318 | added to CENTRAL: 30 April 2016 | 2016 Issue 4
 | [Embase](#)
- Impact of primary endpoint definitions and patient baseline characteristics on study outcomes in progressive multiple sclerosis**
 Multiple sclerosis journal, 2017, Conference: 7th JointECTRIMS-ACTRIMS, MSPARIS2017. France. 23(3 Supplement 1), 660-661 | added to CENTRAL: 31 May 2018 | 2018 Issue 5
 | [Embase](#)

FIGUR 4 CENTRAL SØGERESULTAT – ALLE RESULTATER FOR SIPONIMOD (#1)

Cochrane Reviews 0	Cochrane Protocols 0	Trials 83	Editorials 0	Special collections 0	Clinical Answers 0	Other Reviews
-----------------------	-------------------------	---------------------	-----------------	--------------------------	-----------------------	---------------

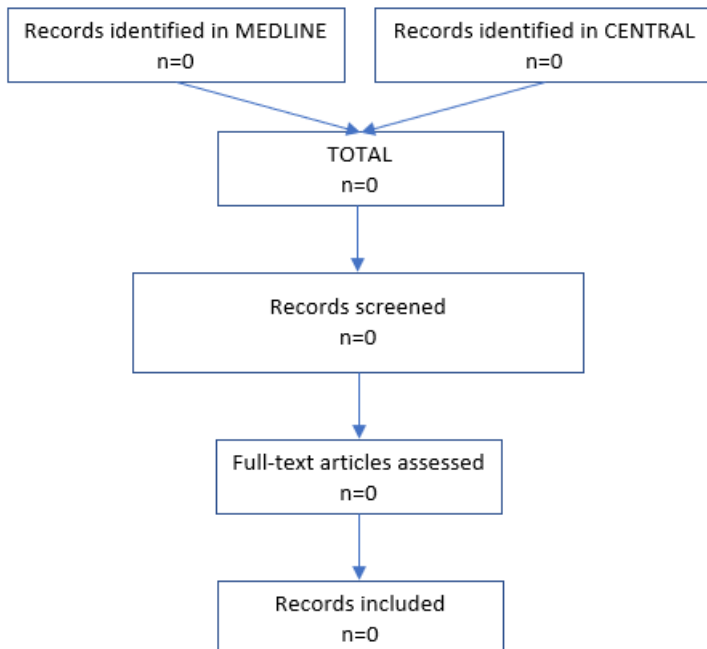
83 Trials matching "#1 - (siponimod OR Mayzent* OR baf312 OR "baf 312"):ti,ab,kw"

Cochrane Central Register of Controlled Trials
Issue 5 of 12, May 2020

TABEL 22 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER

<p>Inklusionskriterier</p>	<p>Population: Patienter med SPMS, som har haft mindst ét attack inden for de sidste 2 år eller har radiologiske tegn på inflammation</p> <p>Intervention: Siponimod 2 mg tablet taget oralt én gang dagligt (1 mg én gang dagligt hos patienter med en CYP2C9*2*3- eller *1*3 genotype)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Effektmål: 9-hole peg test (9HPT)</p> <p>Setting: Ikke defineret</p> <p>Studiedesign: Parallelle grupper, placebo-kontrolleret studie</p> <p>Sprogrestriktioner: Ingen</p> <p>Andre anvendte søgeafgrænsninger eller -begrænsninger: Ingen</p>
<p>Eksklusionskriterier</p>	<p>Population: Patienter med RRMS, raske forsøgspersoner</p> <p>Intervention: Siponimod i andre doseringer</p> <p>Komparator: Ingen komparator</p> <p>Effektmål: Andre effektmål end 9HPT</p> <p>Setting: Ikke relevant</p> <p>Studiedesign: En-armede studier</p> <p>Sprogrestriktioner: Ikke relevant</p> <p>Andre anvendte søgeafgrænsninger eller -begrænsninger: Ikke relevant</p>

FIGUR 5 PRISMA FLOW DIAGRAM



8.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

TABEL 23 **STUDIEKARAKTERISTIKA FOR EXPAND-STUDIET, KAPPOS ET AL 2018**

Trial name	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312
NCT number	NCT01665144
Objective	To explore the efficacy and safety of siponimod in patients with SPMS
Publications – title, author, journal, year	Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Kappos L, et al. Lancet, 2018 [1]
Study type and design	<p>The study was a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, event-driven and exposure-driven phase 3 trial.</p> <p>The core part of the trial was randomised, double-blind and placebo-controlled, and followed by an ongoing open-label extension part collecting information on efficacy and safety for up to 10 years.</p> <p>The primary analysis was planned to be performed after a minimum of 374 3-month CDP events had been reported. However, since more CDP events than expected were observed, possibly shortening the follow-up time, the protocol was amended to stop the core part of the study after 374 CDP events and after at least 95% of patients had been randomly assigned to treatment for at least 12 months.</p> <p>Eligible patients were randomly assigned (2:1) to receive once daily oral siponimod 2 mg or matching placebo by blocked randomisation with a block size of 6. Randomisation was stratified for each of the 31 countries.</p> <p>Patients and study staff were masked to treatment assignment for the duration of the core part of the study. To ensure that the treatment assignment was unbiased and concealed from patients and study staff the randomisation list was produced by an interactive response technology provider using a validated system automating the random assignment of patient numbers to randomisation numbers. Randomisation numbers were linked to the different treatment groups, which in turn were linked to medication numbers. A separate medication list was produced by Novartis drug supply management using a validated system that automated the random assignment of medication numbers to packs containing the study drugs.</p> <p>Reductions of heart rate and lymphocyte counts are known pharmacological effects of siponimod that could potentially unmask study participants. To maintain masking, an independent doctor monitored patients during dose titration, and the counts for the total number of leucocytes, neutrophils, and lymphocytes were normally withheld by the central laboratory and only reported to the investigator in case of notable abnormalities.</p> <p>All EDSS scores were obtained by trained, certified assessors who were not otherwise involved in patient management.</p>
Follow-up time	<p>The event-and exposure-driven duration of the trial was 37 months. Median exposure was 18 months.</p> <p>Last patient first treatment to last patient last treatment was 11 months.</p>

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male or female patients aged 18–60 years (inclusive) at screening • Prior history of RRMS according to the 2010 Revised McDonald criteria • SPMS defined by a progressive increase in disability (of at least 6 months' duration) in the absence of relapses or independent of relapses • Disability status at screening with an EDSS score of 3·0–6·5 (inclusive) • Documented EDSS progression in the 2 years prior to study of ≥1 point for patients with EDSS <6·0 at screening, and ≥0·5 point for patients with EDSS ≥6·0 at screening • No evidence of relapse or corticosteroid treatment within 3 months prior to randomisation <p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with an active chronic disease (or stable but treated with immune therapy) of the immune system other than MS (e.g. rheumatoid arthritis, scleroderma, Sjögren's syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, etc.) or with a known immunodeficiency syndrome (AIDS, hereditary immune deficiency, drug-induced immune deficiency) • Diabetes mellitus, unless well controlled and without known organ complications such as reduced renal function, significant retinal pathology, or neuropathy • Diagnosis of macular oedema during pre-randomisation phase (patients with a history of macular oedema could enter the study if they did not have macular oedema at the ophthalmic examination at the screening visit) • Patients with active systemic bacterial, viral, or fungal infections, or known to have AIDS or to have positive HIV antibodies • Positive results of screening period testing for serological markers for hepatitis A, B, C, and E indicating acute or chronic infection • Negative for varicella zoster virus IgG antibodies at screening • Have received any live or live-attenuated vaccines (including for varicella zoster virus or measles) within 2 months prior to randomisation • Have been treated with BAF312, fingolimod, intravenous immunoglobulin, dimethyl fumarate, natalizumab, immunosuppressive/chemotherapeutic medications (e.g. azathioprine, methotrexate), cyclophosphamide, rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, cladribine, alemtuzumab, mitoxantrone, or teriflunomide within specified time prior to randomisation • Substantial cardiovascular, pulmonary, or hepatic conditions, or neurologic/psychiatric disorders • Any medically unstable condition • Patients unable to undergo MRI scans • Homozygosity for CYP2C9*3/*3 genotype
<p>Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oral siponimod 2 mg/day (N=1105) • Matching oral placebo (N=546) <p>Study drug and placebo were identical in packaging, labelling, schedule of administration, appearance, taste, and odour.</p> <p>From days 1–6, the dose of study drug was titrated from 0.25 mg to the 2 mg maintenance dose. Re-titration was needed if treatment was interrupted for 4 or more consecutive days.</p>
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><u>Primary endpoint</u></p> <p>Time to 3-month CDP defined as a 1-point increase in EDSS if the baseline score was 3·0–5·0, or a 0·5-point increase if the baseline score was 5·5–6·5, confirmed at a scheduled visit at least 3 months later.</p>

	<p><u>Key secondary endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to 3-month confirmed worsening of at least 20% from baseline in the timed T25FW • Change from baseline in T2 lesion volume <p><u>Additional secondary endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to 6-month CDP • Annualised relapse rate • Time to first relapse • Proportion of relapse-free patients • Change in score on the patient-reported 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale • Number of new or enlarging T2 lesions • Number of T1 gadolinium-enhancing lesions • Percentage change in brain volume from baseline
Method of analysis	<p>Primary and secondary endpoints were analysed in the full analysis set, comprising all randomised and treated patients. Following the intention-to-treat principle, all available data were used, irrespective of premature discontinuation of blinded study medication.</p> <p>An interim futility analysis was planned to evaluate the magnitude of any treatment effect on the primary end point when at least 150 of the required 3-month CDP events had occurred. The original protocol also allowed an assessment for stopping the trial early for overwhelming efficacy; the O’Brien–Fleming correction was used to calculate the significance level of the primary end point for both interim and final analyses.</p> <p>The primary endpoint was tested at an adjusted α level of 0.0434 based on the O’Brien–Fleming correction. The two key secondary endpoints were tested in hierarchical order at a two-sided significance level of 0.05. Additional secondary endpoints were assessed at a nominal significance level of 0.05 without correction for multiplicity or hierarchical testing.</p> <p>The differences between siponimod and placebo in time to 3-month CDP and in time to 3-month confirmed worsening of at least 20% in the T25FW were tested using a Cox proportional hazards model and by the log-rank test. For the Cox proportional hazard model, patients with missing covariates were excluded from the analyses. Assumptions of the Cox proportional hazards model were tested. For the primary endpoint, treatment, country, baseline EDSS, and SPMS group (with or without superimposed relapses, baseline definition) were covariates in the Cox model. Kaplan–Meier curves presented event rates by treatment group over time.</p> <p>Cox regression, log-rank test and Kaplan–Meier estimates were used to analyse time to 6-month CDP and time to first confirmed relapse; lesion number and annualised relapse rate were estimated by negative binomial regression. For the secondary endpoint of time to 3-month confirmed worsening of at least 20% from baseline in the timed T25FW, treatment, country, baseline EDSS, baseline T25FW, and SPMS group (with or without superimposed relapses, baseline definition) were covariates in the Cox model. Risk reduction was derived as $(1 - \text{hazard ratio}) \times 100$.</p> <p>T2 lesion volume and percentage change in brain volume were analysed using a mixed model for repeated measures, with visit as the categorical factor. For T2 lesion volume, the model was adjusted for treatment, country, age, baseline volume of T2 lesion, number of T1 gadolinium-enhanced lesions at baseline and SPMS group (with or without relapses, baseline definition). Adjusted mean is defined as the change from baseline in T2 lesion volume. For percentage change in brain volume, the model was adjusted for treatment, country, age, normalised brain volume at baseline, number of</p>

	T1 gadolinium-enhanced lesions at baseline, T2 lesion volume at baseline, and SPMS group (with or without relapses, baseline definition). Adjusted mean refers to percentage change in brain volume from baseline.																																																																																																																	
Subgroup analyses	<p>Time to 3-month CDP was also analysed in patient subgroups predefined by:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The presence or absence of relapses in the 2 years before randomisation • Rapid progression (an increase in EDSS score of at least 1.5 points in the 2 years before randomisation) • A Multiple Sclerosis Severity Score of 4 or more at baseline <p>Cox proportional hazards models were used to estimate the treatment effect within subgroups, the model included subgroup as a covariate and a treatment-by-subgroup interaction term. Treatment effect within subgroup was estimated by the appropriate contrast from this interaction model.</p>																																																																																																																	
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Siponimod 2 mg (N = 1105)</th> <th>Placebo (N = 546)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>48.0 (7.8)</td> <td>48.1 (7.9)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>49.0 (22-61)</td> <td>49.0 (21-61)</td> </tr> <tr> <td>Age group, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 18-40 years</td> <td>188 (17%)</td> <td>103 (19%)</td> </tr> <tr> <td> >41 years</td> <td>917 (83%)</td> <td>443 (81%)</td> </tr> <tr> <td>Sex, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Women</td> <td>669 (61%)</td> <td>323 (59%)</td> </tr> <tr> <td> Men</td> <td>436 (39%)</td> <td>223 (41%)</td> </tr> <tr> <td>Time since diagnosis of MS (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>12.9 (7.9)</td> <td>12.1 (7.5)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>12.0 (0.1-44.4)</td> <td>11.2 (0.4-39.4)</td> </tr> <tr> <td>Time since onset of MS symptoms (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>17.1 (8.4)</td> <td>16.2 (8.2)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>16.4 (1.4-45.0)</td> <td>15.4 (1.3-43.0)</td> </tr> <tr> <td>Time since conversion to SPMS (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>3.9 (3.6)</td> <td>3.6 (3.3)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>2.6 (0.1-24.2)</td> <td>2.5 (0.1-21.7)</td> </tr> <tr> <td>No previous use of disease-modifying therapy, n (%)</td> <td>245 (22%)</td> <td>114 (21%)</td> </tr> <tr> <td>No relapses in the year before screening, n (%)</td> <td>878 (79%)</td> <td>416 (76%)</td> </tr> <tr> <td>No relapses in the 2 years before screening, n (%)¹</td> <td>712 (64%)</td> <td>343 (63%)</td> </tr> <tr> <td>Number of relapses in the year before screening</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>0.2 (0.5)</td> <td>0.3 (0.6)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>0 (0-4)</td> <td>0 (0-4)</td> </tr> <tr> <td>Number of relapses in the 2 years before screening</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>0.7 (1.2)</td> <td>0.7 (1.2)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>0 (0-12)</td> <td>0 (0-8)</td> </tr> <tr> <td>EDSS score</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>5.4 (1.1)</td> <td>5.4 (1.0)</td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>6.0 (2.0-7.0)</td> <td>6.0 (2.5-7.0)</td> </tr> <tr> <td>EDSS categories, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <3.0</td> <td>6 (1%)</td> <td>2 (<1%)</td> </tr> <tr> <td> 3.0-5.4</td> <td>312 (28%)</td> <td>148 (27%)</td> </tr> <tr> <td> 5.0-5.5</td> <td>165 (15%)</td> <td>100 (18%)</td> </tr> <tr> <td> 6.0-6.5</td> <td>620 (56%)</td> <td>295 (54%)</td> </tr> <tr> <td> >6.5</td> <td>2 (<1%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Siponimod 2 mg (N = 1105)	Placebo (N = 546)	Age (years)			Mean (SD)	48.0 (7.8)	48.1 (7.9)	Median (range)	49.0 (22-61)	49.0 (21-61)	Age group, n (%)			18-40 years	188 (17%)	103 (19%)	>41 years	917 (83%)	443 (81%)	Sex, n (%)			Women	669 (61%)	323 (59%)	Men	436 (39%)	223 (41%)	Time since diagnosis of MS (years)			Mean (SD)	12.9 (7.9)	12.1 (7.5)	Median (range)	12.0 (0.1-44.4)	11.2 (0.4-39.4)	Time since onset of MS symptoms (years)			Mean (SD)	17.1 (8.4)	16.2 (8.2)	Median (range)	16.4 (1.4-45.0)	15.4 (1.3-43.0)	Time since conversion to SPMS (years)			Mean (SD)	3.9 (3.6)	3.6 (3.3)	Median (range)	2.6 (0.1-24.2)	2.5 (0.1-21.7)	No previous use of disease-modifying therapy, n (%)	245 (22%)	114 (21%)	No relapses in the year before screening, n (%)	878 (79%)	416 (76%)	No relapses in the 2 years before screening, n (%) ¹	712 (64%)	343 (63%)	Number of relapses in the year before screening			Mean (SD)	0.2 (0.5)	0.3 (0.6)	Median (range)	0 (0-4)	0 (0-4)	Number of relapses in the 2 years before screening			Mean (SD)	0.7 (1.2)	0.7 (1.2)	Median (range)	0 (0-12)	0 (0-8)	EDSS score			Mean (SD)	5.4 (1.1)	5.4 (1.0)	Median (range)	6.0 (2.0-7.0)	6.0 (2.5-7.0)	EDSS categories, n (%)			<3.0	6 (1%)	2 (<1%)	3.0-5.4	312 (28%)	148 (27%)	5.0-5.5	165 (15%)	100 (18%)	6.0-6.5	620 (56%)	295 (54%)	>6.5	2 (<1%)	1 (<1%)		
Characteristic	Siponimod 2 mg (N = 1105)	Placebo (N = 546)																																																																																																																
Age (years)																																																																																																																		
Mean (SD)	48.0 (7.8)	48.1 (7.9)																																																																																																																
Median (range)	49.0 (22-61)	49.0 (21-61)																																																																																																																
Age group, n (%)																																																																																																																		
18-40 years	188 (17%)	103 (19%)																																																																																																																
>41 years	917 (83%)	443 (81%)																																																																																																																
Sex, n (%)																																																																																																																		
Women	669 (61%)	323 (59%)																																																																																																																
Men	436 (39%)	223 (41%)																																																																																																																
Time since diagnosis of MS (years)																																																																																																																		
Mean (SD)	12.9 (7.9)	12.1 (7.5)																																																																																																																
Median (range)	12.0 (0.1-44.4)	11.2 (0.4-39.4)																																																																																																																
Time since onset of MS symptoms (years)																																																																																																																		
Mean (SD)	17.1 (8.4)	16.2 (8.2)																																																																																																																
Median (range)	16.4 (1.4-45.0)	15.4 (1.3-43.0)																																																																																																																
Time since conversion to SPMS (years)																																																																																																																		
Mean (SD)	3.9 (3.6)	3.6 (3.3)																																																																																																																
Median (range)	2.6 (0.1-24.2)	2.5 (0.1-21.7)																																																																																																																
No previous use of disease-modifying therapy, n (%)	245 (22%)	114 (21%)																																																																																																																
No relapses in the year before screening, n (%)	878 (79%)	416 (76%)																																																																																																																
No relapses in the 2 years before screening, n (%) ¹	712 (64%)	343 (63%)																																																																																																																
Number of relapses in the year before screening																																																																																																																		
Mean (SD)	0.2 (0.5)	0.3 (0.6)																																																																																																																
Median (range)	0 (0-4)	0 (0-4)																																																																																																																
Number of relapses in the 2 years before screening																																																																																																																		
Mean (SD)	0.7 (1.2)	0.7 (1.2)																																																																																																																
Median (range)	0 (0-12)	0 (0-8)																																																																																																																
EDSS score																																																																																																																		
Mean (SD)	5.4 (1.1)	5.4 (1.0)																																																																																																																
Median (range)	6.0 (2.0-7.0)	6.0 (2.5-7.0)																																																																																																																
EDSS categories, n (%)																																																																																																																		
<3.0	6 (1%)	2 (<1%)																																																																																																																
3.0-5.4	312 (28%)	148 (27%)																																																																																																																
5.0-5.5	165 (15%)	100 (18%)																																																																																																																
6.0-6.5	620 (56%)	295 (54%)																																																																																																																
>6.5	2 (<1%)	1 (<1%)																																																																																																																

	Gd-enhancing lesions on T1-weighted images, n (%)		
	Yes	237 (21%)	114 (21%)
	No	833 (75%)	415 (76%)
	Not assessed	35 (3%)	17 (3%)
	Total volume of lesions on T2-weighted images (mm ³) ²		
	Mean (SD)	15,632 (16,268)	14,694 (15,620)
	Median (range)	10,286 (23-116,664)	9994 (0-103,560)
	Normalised brain volume (cm ³)		
	Mean (SD)	1422 (86)	1425 (88)
	Median (range)	1421 (1136-1723)	1425 (1199-1691)
	¹ For 3 patients in the siponimod group and 1 patient in the placebo group, information on the number of relapses in the past 2 years was not available ² 1074 patients were assessed in the siponimod group and 531 patients in the placebo group ³ 1071 patients were assessed in the siponimod group and 531 patients in the placebo group EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis; SD, standard deviation; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis.		
Baseline characteristics active SPMS population (from [42])	Characteristic	Siponimod 2 mg (N = 516)	Placebo (N = 263)
	Age (years)		
	Mean (SD)	46.2 (8.1)	47.2 (8.5)
	Sex, n (%)		
	Women	331 (64.1%)	166 (63.1%)
	Men	185 (35.9%)	97 (36.9%)
	Time since conversion to SPMS (years)		
	Mean (SD)	3.2 (3.3)	3.1 (3.2)
	EDSS score		
	Median (range)	6.0 (2.0-7.0)	6.0 (2.5-6.5)
	SDMT	38.1 (14.0)	38.6 (13.2)
Patients with relapses in the previous 2 years before screening, n (%)	388 (75.2%)	202 (76.8%)	
Patients with Gd+ T1 lesions, n (%)	236 (46.7%)	114 (44.2%)	
Total volume of lesions on T2-weighted images (mm ³) ²			
Median (range)	12.0 (0.0-116.6)	12.7 (0.0-103.6)	
Normalised brain volume (cm ³)			
Median (range)	1417.7 (1171-1723)	1417.8 (1228-1679)	
EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis; SD, standard deviation; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis.			

8.3 Statistiske overvejelser

The statistical principles used for analysis followed specifications in the protocol.

The endpoints requested by the protocol were of three types:

- binary (fractions)
- continuous outcomes
- time to event endpoints

The two treatments involved, siponimod versus placebo, were reported using a single two-armed phase 3 study, EXPAND, comparing the treatments directly.

In general, some simple pre-processing imputations were performed on published data in cases where no doubt existed as to the relevant procedure, e.g. missing proportions (including 95% CI) were derived from the number of events and patients and missing p-values were derived from the corresponding 95% CIs, if available.

For binary outcomes, risk ratios and risk differences could be derived in every case, including 95% CI and a p-value. The incidences and 95% CIs were found as exact Clopper-Pearson intervals, whereas risk differences were derived directly as Newcombe intervals. The p-value derived from the likelihood ratio test was taken as a common p-value for relative risk and risk difference.

For a number of binary outcomes, typically response or non-response at 3 or 6 months, the corresponding (adjusted) hazard ratio (HR) from a proportional hazards regression was reported, but the p-value corresponding to the statistical test of HR=1 was missing. In this case, an approximative p-value was derived from the 95% CI for the HR.

The full analysis set (FAS) was used as basis for reporting. No imputation was done, however, for subjects with missing endpoint(s).

For the MSIS-29 QOL change-from-baseline endpoint, a SMD normalisation is suggested in the protocol (to facilitate interpretation of observed differences between siponimod and placebo). For this purpose, the standard deviation of the endpoint in the placebo or active study population is needed. This seems however not to be available and the use of a renormalised standard error derived from adjusted analysis (as reported) was deemed too arbitrary.

For the 2 key endpoints, CDP-3 and CDP-6 at 36 months in the subgroup of active SPMS patients, the SmPC contained Kaplan-Meier plots of the event/survival experience in the placebo and siponimod arms of the EXPAND study [1]. The EPAR reports the HRs with lower and upper 95% confidence limits (LL95 and UL95) in this subgroup of patients, but not the estimated CDP-3/CDP-6 rates at 36 months. Unfortunately the SmPC does not cite any numerical values for the event/survival rates at 36 months, but a software-aided imaging technique was employed to derive approximative values for the event-rates, based on the SmPC figures, with an estimated imprecision at about 0.2%-points. Based on the event-free rate at 36 months in the placebo arm thus obtained, S_0 , an estimate of the difference in event-free rates was then derived as:

$$\underline{\text{Difference in event-free rate at 36 months}} = S_0^{\text{HR}} - S_0$$

Corresponding limits for the difference were obtained using the same expression with the LL95 and UL95 applied instead of the HR.

The necessary assumption for this procedure to make sense is that proportional hazards apply.

8.4 Resultater per studie og PICO

TABEL 24 RESULTATER FOR EXPAND STUDIET OG KLINISK SPØRGSMÅL 1: HVILKEN VÆRDI HAR SIPONIMOD SAMMENLIGNET MED PLACEBO FOR PATIENTER MED SPMS?

Trial name:		A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312									
NCT number:		NCT01665144									
Outcome (population)	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR/HR	95% CI	P value		
Andel patienter med CDP-3 ved 36 måneder (%) ¹ (Aktiv SPMS)	Siponimod	516	32,3 (NR)	-11,0	-17,5; -3	0,0094	HR 0,69	0,53; 0,91	0,0094	The difference between siponimod and placebo in time to 3-month CDP was tested using a Cox proportional hazards model and by the log-rank test. For the Cox proportional hazard model, patients with missing covariates were excluded from the analyses. Assumptions of the Cox proportional hazards model were tested. For the primary endpoint, treatment, country, baseline EDSS, and SPMS group (with or without superimposed relapses, baseline definition) were covariates in the Cox model. Se desuden Appendix 8.3.	SmPC figur 2 [6]
	Placebo	263	43,7 (NR)								
Andel patienter med CDP-3 (%) (Aktiv SPMS)	Siponimod	515	24,9 (21,1; 28,6)	-9,7464	-16,60; -2,89	0,0046	HR 0,69	0,53; 0,91	0,0094		Kappos 2018 tabel 2 [1] og EPAR s74 [5]
	Placebo	263	34,6 (28,9; 40,3)								
Andel patienter med CDP-3 (%) (SPMS)	Siponimod	1096	26,3 (23,7; 28,9)	-5,4657	-10,16; -0,77	0,0211	HR 0,79	0,65; 0,95	0,0134		
	Placebo	545	31,7 (27,8; 35,7)								
Andel patienter med CDP-3 (%) (Ikke-aktiv sygdom)	Siponimod	NR	NR	NR	NR	NR	HR 0,93	0,71; 1,23	0,6215	Analyseret med en statistisk model svarende til den primære analyse af CDP-3.	EPAR s87 [5]
	Placebo	NR	NR								
Andel patienter med CDP-3 (%) (Pt. uden T1-Gd læsion ved baseline)	Siponimod	828	26,4 (23,4; 29,5)	-4,3941	-9,76; 0,97	0,1051	HR 0,82	0,66; 1,02	0,0739	Kappos 2018 figur S3 [1] og EPAR s84 [5]	
	Placebo	415	30,8 (26,4; 35,3)								

Trial name: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312												
NCT number: NCT01665144												
Outcome (population)	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References	
				Difference	95% CI	P value	RR/HR	95% CI	P value			
Andel patienter med CDP-6 ved 36 måneder (%) ¹ (Aktiv SPMS)	Siponimod	516	24,3 (NR)	-10,6	-15,6; -3,8	0,004	HR 0,63	0,47; 0,86	0,004	Analyseret med en statistisk model svarende til den primære analyse af CDP-3. Se desuden Appendix 8.3.	SmPC figur 2 [6]	
	Placebo	263	32,5 (NR)									
Andel patienter med CDP-6 (%) (Aktiv SPMS)	Siponimod	515	19,0 (15,6; 22,4)	-9,1078	-15,51; -2,70	0,0042	HR 0,63	0,47; 0,86	0,004		EPAR s98 og tabel 26 [5]	
	Placebo	263	28,1 (22,7; 33,6)									
Andel patienter med CDP-6 (%) (SPMS)	Siponimod	1096	19,9 (17,5; 22,3)	-5,6141	-9,97; -1,26	0,0101	HR 0,74	0,60; 0,92	0,0058			Kappos 2018 tabel 2 [1] og EPAR s78 [5]
	Placebo	545	25,5 (21,8; 29,2)									
Andel patienter med CDP-6 (%) (Ikke-aktiv SPMS)	Siponimod	NR	NR	NR	NR	NR	HR 0,87	0,64; 1,19	0,3762			
	Placebo	NR	NR									
Andel patienter med CDP-6 (%) (Pt. uden T1-Gd læsion ved baseline)	Siponimod	828	19,9 (17,2; 22,6)	-4,6508	-9,61; 0,31	0,0617	HR 0,78	0,61; 1,00	0,0488	Kappos 2018 figur S5 [1] og EPAR figur 19 [5]		
	Placebo	415	24,6 (20,4; 28,7)									
Andel patienter med SAE (%) (SPMS)	Siponimod	1099	17,9 (15,7; 20,2)	2,7239	-1,05; 6,49	0,1630	RR 1,1792	0,932; 1,492	0,1630	Se Appendiks 8.3.	Kappos 2018 tabel 3 [1]	
	Placebo	546	15,2 (12,2; 18,2)									
Andel patienter der undgår 20% forværring fra baseline i T25FW (%) (SPMS)	Siponimod	1087	60,3 (57,3; 63,2)	1,6941	-3,37; 6,76	0,5114	RR 1,0289	0,944; 1,121	0,5114	N beregnet ud fra antal patienter med ≥20% forværring. Se desuden Appendiks 8.3.	Kappos 2018 tabel 2 [1]	
	Placebo	543	58,6 (54,4; 62,7)									

Trial name: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312											
NCT number: NCT01665144											
Outcome (population)	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR/HR	95% CI	P value		
Andel af patienter der undgår 4 point forværring fra baseline i SDMT (%) (SPMS)	Siponimod	1099	84,0 (81,8; 86,2)	4,8646	0,82; 8,90	0,0159	RR 1,0615	1,009; 1,116	0,0159	Beregnet ud fra andel af patienter med 4 point forværring. Se desuden Appendiks 8.3.	SmPC tabel 3 [6]
	Placebo	546	79,1 (75,7; 82,5)								
LSmean ændring fra baseline i MSIS-29 ved måned 24 (score) (SPMS)	Siponimod	1001	3,31 (1,71; 4,91)	-1,36	-3,93; 1,21	0,3	-	-	-	Repeated measures model for normally distributed data, with visit as categorical factor and adjusted for treatment, region/country, and MSIS-29 impact imputed converted total score as baseline score. Only subjects with at least one result at baseline and post-baseline were included in the analysis.	EUNetHTA s132 [7] N from Novartis data on file
	Placebo	508	4,67 (2,47; 6,87)								
LSmean ændring fra baseline i MSIS-29 ved måned 12 (score) (SPMS)	Siponimod	1001	1,33 (0,06;2.60)	-2,89	-4,83; -0,96	0,0034	-	-	-	Repeated measures model for normally distributed data, with visit as categorical factor and adjusted for treatment, region/country, and MSIS-29 impact imputed converted total score as baseline score. Only subjects with at least one result at baseline and post-baseline were included in the analysis.	EUNetHTA s132 [7] N from Novartis data on file
	Placebo	508	4,22 (2,52;5.92)								

Bemærk: medmindre andet er nævnt, er resultaterne baseret på en median behandlingstid på 18 måneder.

¹ Data aflæst fra Kaplan Meier plot

Tal uden grå baggrund er ekstraheret fra referencerne. Tal med grå baggrund er beregnet af ansøger, se detaljer vedr. statistiske metoder i Appendiks 8.3

-, ikke relevant; CDP, confirmed disease progression; EDSS, Expanded Disability Status Scale; EPAR, European public assessment report; Gd, gadolinium; HR, hazard ratio; MSIS-29, Multiple Sclerosis Impact Scale; NR, not reported; RR, relativ risiko; SAE, alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event*); SDMT, Symbol Digit Modality Test; SmPC, summary of product characteristics; SPMS, sekundær progressiv multipel sklerose ; T25FW, Timed 25-Foot Walk

8.5 Alvorlige uønskede hændelser (SAE), patienter med aktiv SPMS

CBAF312A HEOR

Table 22-4.1 (Page 1 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
- Patients with active disease
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
<hr/>			
-Number of patients with at least one SAE			
-Total	82 (15.9)	47 (17.9)	129 (16.6)
Blood And Lymphatic System Disorders			
-Total	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.4)
Thrombocytopenia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Anaemia	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Cardiac Disorders			
-Total	5 (1.0)	1 (0.4)	6 (0.8)
Bradycardia	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Acute Coronary Syndrome	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Angina Pectoris	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Atrioventricular Block Second Degree	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Bundle Branch Block Left	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Myocardial Ischaemia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Palpitations	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Sinus Tachycardia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Acute Myocardial Infarction	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Ear And Labyrinth Disorders			
-Total	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.
- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 2 of 11)
 Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Ear And Labyrinth Disorders			
Vertigo	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Eye Disorders			
-Total	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.4)
Macular Oedema	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Cataract	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Diplopia	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Retinal Detachment	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Retinoschisis	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Gastrointestinal Disorders			
-Total	4 (0.8)	6 (2.3)	10 (1.3)
Diarrhoea	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Gastritis Erosive	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Intestinal Obstruction	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Umbilical Hernia, Obstructive	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Abdominal Pain Upper	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Constipation	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Duodenal Ulcer	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Oesophagitis	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Pancreatitis Acute	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.
- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 3 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
<hr/>			
Gastrointestinal Disorders			
Small Intestinal Obstruction	0	1 (0.4)	1 (0.1)
General Disorders And Administration Site Conditions			
-Total	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Asthenia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Fatigue	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Gait Disturbance	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Oedema Peripheral	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Hepatobiliary Disorders			
-Total	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Cholecystitis Acute	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Non-Alcoholic Steatohepatitis	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Infections And Infestations			
-Total	15 (2.9)	8 (3.0)	23 (3.0)
Urinary Tract Infection	6 (1.2)	3 (1.1)	9 (1.2)
Urosepsis	3 (0.6)	0	3 (0.4)
Upper Respiratory Tract Infection	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Diverticulitis	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.
- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 4 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Infections And Infestations			
Hepatitis E	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Herpes Zoster	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Herpes Zoster Meningitis	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Influenza	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Nasal Abscess	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Pneumonia	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Pyelonephritis Chronic	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Septic Shock	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Campylobacter Gastroenteritis	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Gastroenteritis Proteus	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Pyelonephritis	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications			
-Total	8 (1.6)	3 (1.1)	11 (1.4)
Laceration	4 (0.8)	0	4 (0.5)
Concussion	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Clavicle Fracture	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Eye Contusion	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Femoral Neck Fracture	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Injury Corneal	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.

- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.

- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.

- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 5 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Injury, Poisoning And Procedural Complications			
Rib Fracture	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Spinal Compression Fracture	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Head Injury	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Lower Limb Fracture	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Meniscus Injury	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Investigations			
-Total	14 (2.7)	3 (1.1)	17 (2.2)
Alanine Aminotransferase Increased	6 (1.2)	2 (0.8)	8 (1.0)
Aspartate Aminotransferase Increased	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)
Columbia Suicide Severity Rating Scale Abnormal	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Blood Bilirubin Increased	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Blood Glucose Increased	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Hepatic Enzyme Abnormal	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Pulmonary Function Test Decreased	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Weight Decreased	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Liver Function Test Abnormal	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.

- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.

- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.

- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 6 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Metabolism And Nutrition Disorders			
-Total	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Dehydration	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Shock Hypoglycaemic	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders			
-Total	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
Arthralgia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Back Pain	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Muscular Weakness	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Intervertebral Disc Protrusion	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Patellofemoral Pain Syndrome	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)			
-Total	8 (1.6)	10 (3.8)	18 (2.3)
Basal Cell Carcinoma	2 (0.4)	4 (1.5)	6 (0.8)
Benign Neoplasm Of Thyroid Gland	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Breast Cancer	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Malignant Melanoma In Situ	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Neurofibroma	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.
- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 7 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
<hr/>			
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)			
Seminoma	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Uterine Leiomyoma	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Central Nervous System Lymphoma	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Gastric Cancer	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Glioma	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Lung Adenocarcinoma	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Prostate Cancer	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Nervous System Disorders			
-Total	18 (3.5)	12 (4.6)	30 (3.9)
Seizure	3 (0.6)	0	3 (0.4)
Syncope	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)
Hemiparesis	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Aphasia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Dizziness	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Epilepsy	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Head Titubation	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Ischaemic Stroke	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Multiple Sclerosis	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Polyneuropathy	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.

- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.

- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.

- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 8 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Nervous System Disorders			
Radiculopathy	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Status Migrainosus	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Transient Ischaemic Attack	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Trigeminal Neuralgia	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Amnestic Disorder	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Dysaesthesia	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Hypoaesthesia	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Meralgia Paraesthetica	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Multiple Sclerosis Relapse	0	3 (1.1)	3 (0.4)
Muscle Spasticity	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Paraparesis	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Putamen Haemorrhage	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Tremor	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions			
-Total	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Abortion Spontaneous	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Psychiatric Disorders			
-Total	11 (2.1)	5 (1.9)	16 (2.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.

- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.

- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.

- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 9 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Psychiatric Disorders			
Suicide Attempt	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
Depression	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Suicidal Behaviour	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Anxiety Disorder Due To A General Medical Condition	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Completed Suicide	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Depressed Mood	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Depression Suicidal	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Panic Attack	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Suicidal Ideation	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Renal And Urinary Disorders			
-Total	5 (1.0)	1 (0.4)	6 (0.8)
Acute Kidney Injury	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Hydronephrosis	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Nephrolithiasis	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Single Functional Kidney	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Ureterolithiasis	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Urinary Retention	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.

- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.

- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.

- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 10 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Reproductive System And Breast Disorders			
-Total	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.4)
Metrorrhagia	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Cervical Dysplasia	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders			
-Total	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Respiratory Disorder	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Pulmonary Embolism	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders			
-Total	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Decubitus Ulcer	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Social Circumstances			
-Total	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Immobile	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Walking Disability	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Vascular Disorders			
-Total	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/ preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.
- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Table 22-4.1 (Page 11 of 11)

Serious treatment emergent adverse events - Number (%) of subjects by primary system organ class and preferred term
 - Patients with active disease
 Safety Set

Primary system organ class Preferred term	BAF312 N=516 n (%)	Placebo N=263 n (%)	Total N=779 n (%)
Vascular Disorders			
Deep Vein Thrombosis	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Haematoma	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Orthostatic Hypotension	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Circulatory Collapse	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- A subject with multiple occurrences of an SAE or with multiple SAEs within a primary system organ class (SOC)/preferred term (PT) is counted only once in this SOC category/PT category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the BAF312 column.
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of serious adverse events.
- Patients with active disease is defined as presence of relapses in the 2 years prior to screening and/or presence of at least one T1 Gad lesion at baseline.

/pool_004/report/pgm_saf/heor_t22_4_x.sas@@/main/2-03JUL2020:14:06

Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi for Mayzent® (siponimod) til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS)

Økonomisk rapport

Novartis Healthcare A/S

23. september 2020

Kontakt: Uffe Ploug
HEOR Manager
Uffe.ploug@novartis.com
Mobil: 2894 3547

Indhold

1	Forkortelser	3
2	Resumé	4
3	Struktur for den økonomiske analyse	5
4	Om Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS)	5
5	Om Mayzent	8
5.1	Udvalgte effektmål	8
5.1.1	Vedvarende sygdomsforværring	8
5.1.2	Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)	9
6	Antagelser bag de økonomiske modeller	10
6.1	Det kliniske spørgsmål	10
6.2	Patient-antal	10
6.3	Patient-flow	11
6.3.1	Forlængelse af behandlingsvarighed	13
6.4	Komparatorer	14
6.5	Kliniske komponenter, der kan påvirke valg af omkostninger	15
6.6	Yderligere model-antagelser	15
7	Omkostningsanalyse	17
7.1	Enhedsomkostninger	17
7.2	Enhedsforbrug	19
7.3	Omkostningsanalyse	21
8	Budgetkonsekvensanalyse	23
9	Konklusion	28
10	Referencer	29

1 Forkortelser

AIP	Apotekets indkøbspriser
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
CDP	Vedvarende sygdomsforværring (confirmed disability progression)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EAN	European Academy of Neurology
ECTRIMS	European Committee for treatment and research in multiple sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale, scores on the EDSS range from 0 to 10, with higher scores indicating worse disability
EMA	European Medicines Agency
MR (MRI)	Magnetisk resonans (magnetic resonance imaging)
MS	Multipel sklerose (multiple sclerosis)
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose (secondary progressive multiple sclerosis)

2 Resumé

Mayzent er godkendt af EMA den 20. januar 2020 til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom vist ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet.

Den økonomiske analyse ser på en base case, hvor Mayzent bruges som alternativ til placebo i denne gruppe af patienter, som ønsket af Fagudvalget. Fagudvalget har dog lagt op til, at andre komparatorer kunne være af interesse, givet klinisk praksis, og på den baggrund er der foretaget følsomhedsanalyser for to alternative komparatorer: Ocrevus, som har fået EMA-godkendelse i samme indikation, og en blanding af de lægemidler, der ifølge registerdata anvendes til behandling af patientgruppen i dag.

Ikke overraskende er der en højere udgift under antagelsen om, at placebo (der ikke har en omkostning) er alternativet. Omvendt er omkostningerne meget tæt på hinanden, hvis man sammenligner Mayzent og Ocrevus. Blandingen af de for nuværende anvendte lægemidler ligger lidt under, men stadig med en betydeligt lavere omkostningsprofil ved introduktion af Mayzent.

Den vigtigste diskussion ved en gennemgang af omkostningen ved introduktion af Mayzent bliver derfor valg af relevant komparator, hvor register-data antyder, at der er reel brug af alternativer ud over placebo til denne patientpopulation.

Der benyttes AIP i disse analyser. Anvendelse af reelle aftalepriser kan potentielt give et anderledes resultat.

3 Struktur for den økonomiske analyse

Den økonomiske analyse består af to dele: denne rapport samt en Excel-model. Disse skal ses som bidrag ud over den kliniske rapport, der udgør hoveddelen af ansøgningen.

For beskrivelse af sygdom og lægemiddel er der taget udgangspunkt i udvalgte dele af den kliniske rapport.

Derefter består rapporten af tre kapitler:

- Antagelser bag modellen, med fokus på patientpopulationen (Kapitel 6)
- Omkostningsanalysen, inklusive enhedsomkostninger og forbrugte enheder (Kapitel 7)
- Budgetkonsekvensanalysen (Kapitel 8)

I den kliniske del af ansøgning benyttes generiske navne til lægemidler. Da omkostninger er knyttet op på specifikke produkter vil der i den økonomiske analyse benyttes handelsnavne.

Excel-modellen består af en række faneblade, der følger samme struktur som rapporten. Grå celler er beregnet til at indtaste nye tal eller antagelser der opdateres i resten af modellen.

- "Omkostninger" indeholder priser på lægemidler og aktiviteter. Grå celler er priser, der kan ændres og automatisk opdateres i resten af modellen.
- "Ressource-behov" indeholder både forbrugte enheder samt omkostninger. Her findes resultaterne til omkostningsanalysen. Enhedsforbrug samt andele for lægemidler i der benyttes som komparator er markeret med gråt og kan ændres.
- "Budget" udgør budgetkonsekvensmodellen. Øverst er en grå celle, der med en drop down-menu lader brugeren vælge mellem en række scenarier. Derudover kan man i efterfølgende grå celler vælge antagelse for splittet mellem Mayzent og alternativet, samt beslutte om eksisterende patienter skal inkluderes i modellen eller ej.
- Fanebladene "Drop down" og "Population" indeholder henholdsvis en oversigt over drop down-mulighederne fra budgetkonsekvensanalysen (med grå felter for alternative scenarier) samt et faneblad hvor alternative populationsstørrelser hurtigt kan estimeres (men disse vil ikke opdateres i resten af modellen – de kan benyttes til at skabe nye scenarier til budgetkonsekvensmodellen).
- Endelig er der faneblade med grafer, der afspejler de der vises i denne rapport.

4 Om Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS)

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men der findes flere disponerende arvelige og miljømæssige faktorer, som kan medvirke til en autoimmun reaktion mod proteiner på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter), som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med myelinskeder. Sygdommen er karakteriseret ved inflammation, demyelinisering og tab af aksoner i spredte områder af centralnervesystemet[1].

MS patienter vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer[2].

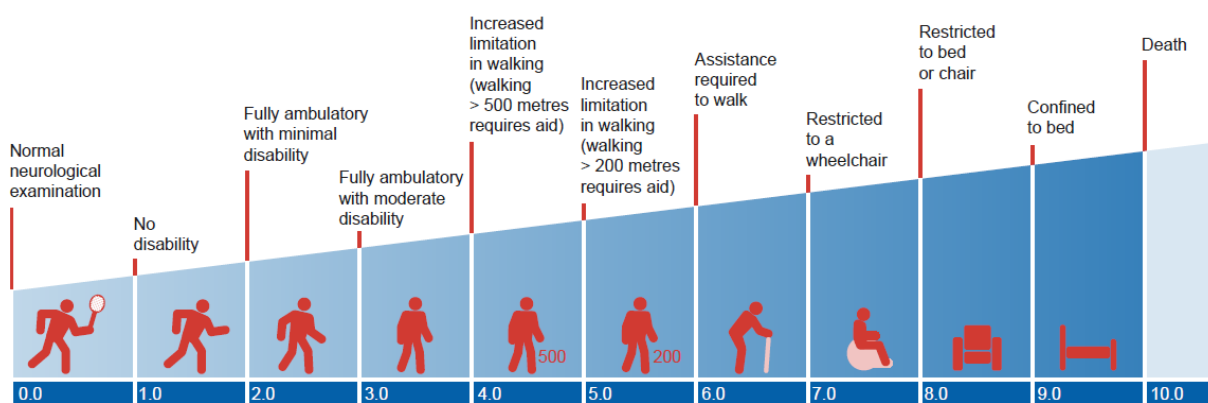
Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS)[3]. Derudover bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker[4].

Ca. 85% af MS-patienterne debuterer med RRMS, som er defineret ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer, eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. Over tid progredierer en stor del af patienterne fra RRMS til SPMS[5–8]. SPMS er karakteriseret ved en gradvis, irreversibel funktionsnedsættelse uafhængigt af attacker. SPMS kan deles op i aktiv SPMS og non-aktiv SPMS, hvor aktiv SPMS er kendetegnet ved kliniske attacker og/eller MRI-aktivitet[6].

Overgangen til SPMS er svær at definere for den enkelte patient, og SPMS diagnosen stilles retrospektivt på baggrund af sygdomsprogression, hvor progressionen er uafhængig af attacker[6].

Sygdomsprogression målt ved Confirmed Disability Progression (CDP) er et hyppigt endepunkt i kliniske studier indenfor MS. Til vurdering af progression anvendes Expanded Disability Status Scale, EDSS, som går fra 0 (fuld funktion) til 10 (død). CDP defineres som en stigning i EDSS uafhængigt af atakker på 1 point (0,5 point såfremt udgangspunktet er 5,5 eller højere) og bekræftet efter enten 3 eller 6 måneder. CDP er anbefalet af EMA til brug i registreringsstudier indenfor MS[9].

FIGUR 1. SAMMENHÆNG MELLE EDSS SCORE OG FUNKTIONSNEDSÆTTELSE



En EDSS score på ≤ 3 indikerer, at patienten er fuldt mobil med minimal funktionsnedsættelse, en score på 4–6,5 indikerer tiltagende restriktiv mobilitet, hvor patienten i sidste ende har brug for hjælpemidler i form af stok eller lignende, og en score på ≥ 7 indikerer, at et højt niveau af hjælp er påkrævet for alle daglige aktiviteter[10].

Der er stor variation i såvel den rapporterede incidens af SPMS, som den mediane tid fra RRMS til SPMS: cirka 24–40% af patienter med RRMS vil udvikle SPMS 10 år efter symptom-start; dette stiger til 53% efter 20 år og 75% efter 30 år[7, 11, 12]. Den mediane tid til overgang fra RRMS til SPMS er mellem 9 og 21 år[8, 12, 13].

Patienter med SPMS har en høj sygdomsbyrde med en lang række symptomer i hele sygdomsforløbet. Symptomerne inkluderer kognitive symptomer, tab af mobilitet, blære-, tarm- og seksuel dysfunktion,

træthed, smerte og depression. Sværhedsgraden af disse symptomer er generelt værre end hos patienter med RRMS, hvilket er vist i en række studier, som beskrevet nedenfor.

Der findes ingen kurativ behandling for SPMS. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTer). De nuværende DMTer er overvejende virksomme ved attackvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab samt at undgå attacker[14].

Behandlingsmulighederne for patienter med aktiv SPMS er relativt begrænsede, idet kun β -interferon, Ocrevus og Mavenclad er godkendt til behandling af aktiv SPMS[15–19].

Datagrundlaget for effekt i aktiv SPMS for nuværende behandlinger er begrænset. Der er udført flere studier i SPMS med beta-interferon, hvor resultaterne har været inkonsistente[20–24], og et studie med Tysabri i SPMS, hvor resultaterne var non-signifikante, hvad angår effekt på progression[25]. Ocrevus og Mavenclad er undersøgt i RMS. For Ocrevus inkluderede studierne kun en lille subgruppe med SPMS, og data fra denne subgruppe er ikke publiceret[26, 27]. For Mavenclads vedkommende var patienter med SPMS ekskluderet fra det pivotale fase 3 studie[28]. Mavenclad anvendes ikke i Danmark til behandling af SPMS (Det Danske Scleroseregister, data trukket 8.oktober 2019). Til trods for den manglende evidens for effekt hos SPMS patienter, bliver både Tysabri og Gilenya hyppigt anvendt til behandling af SPMS i mangel af bedre alternativer. Mange patienter fortsætter i den 1. eller 2. linje behandling, som er ordineret til behandling af deres RRMS, selvom sygdommen har udviklet sig til SPMS – jf. oplysninger indhentet fra det danske MS register, beskrevet nedenfor.

I Danmark er det nærmeste, man kan komme en behandlingsvejledning for SPMS anbefalingerne på Medicin.dk. Her anbefaler man brug af β -interferon-1b til patienter i tidlig fase af SPMS, der inden for de sidste 2 år har haft attacker eller hurtig progression af neurologiske udfaldssymptomer, og det anføres at der ikke er påvist effekt af interferon-beta ved fremskreden SPMS. Ved manglende effekt af interferon anbefales behandling med mitoxantron (off-label)[29]. De europæiskeECTRIMS/EAN guidelines nævner Ocrevus og Mavenclad som yderligere behandlingsmuligheder[14].

I Danmark registreres alle patienter, som får MS diagnosen, i Det Danske Scleroseregister (i det følgende omtalt som MS registeret). Dette giver en unik mulighed for at få et overblik over de behandlinger, som anvendes til SPMS patienter, og Novartis har i samarbejde med MS registret arbejdet på at identificere patienter, hvor det giver mening at anvende Mayzent.

Diagnosen SPMS er en retrospektiv diagnose, og klinikerne er generelt tilbageholdende med at give diagnosen, idet det kan få konsekvenser for patientens håb for fremtiden samt behandlingsmuligheder (Advisory Board med danske kliniske eksperter, 1. oktober 2019). Der er derfor et ukendt "mørketal" af patienter, som er registreret med RRMS diagnosen, men som reelt er progredieret til SPMS med attackuafhængig progression inden for de sidste to år. Disse patienter er identificeret i MS registeret på baggrund af inklusionskriterierne i EXPAND studiet. Den samlede population af patienter med SPMS samt patienter med RRMS, som opfylder EXPAND kriterierne, karakteriseres i nedenstående som "Fuld SPMS population". Tallene er baseret på udtræk fra MS registeret d. 8. oktober 2019 (Det Danske Scleroseregister, data trukket 8.oktober 2019).

5 Om Mayzent

Mayzent er en sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptormodulator, som binder selektivt til to ud af fem G protein koblede receptorer for S1P; S1P1 og S1P5. Mayzent virker såvel perifert som i CNS[30].

Mayzents aktivering af lymfocytters S1P1 receptor bevirker, at lymfocytternes exit fra lymfeknuderne forhindres. Dette reducerer antallet af lymfocytter i cirkulation[31–33], og derfor reduceres også det antal lymfocytter, der vil kunne vandre over blod-hjerne barrieren og ind i centralnervesystemet (CNS). I et fase 2 studie målttes en reduktion i antallet af cirkulerende lymfocytter på 70% i patienter efter en uges dosering med Mayzent (2 mg/dag), og dette niveau var stabilt under fortsat dosering over 6 måneder[34].

Mayzent passerer blod-hjerne barrieren, og kan således aktivere S1P1 og S1P5 receptorer i CNS neuroner, astrocytter, microglia og oligodendrocytter efter systemisk indgift. Mayzent har en direkte effekt i CNS, hvilket er vist i en dyremodel for MS, hvor der efter intracerebro-ventrikulær administration af Mayzent i en dosis, som ikke gav nedsat mængde af lymfocytter i blod, sås forbedring af gangfunktion[35].

Mayzent tages oralt som tablet én gang dagligt. Idet Mayzent metaboliseres via CYP2C9[36], skal patienten genotypebestemmes for CYP2C9 med henblik på at fastlægge CYP2C9-metaboliseringsstatus inden behandlingsstart. Patienter med CYP2C9*1*3 eller *2*3 skal behandles på reduceret dosis, og udgjorde ca. 14,8% i den population, som indgik i hele udviklingsprogrammet for Mayzent[37]. Mayzent må ikke anvendes hos patienter med en CYP2C9*3*3 genotype. Sidstnævnte gruppe er særdeles sjælden og kan antages at forefindes i 0,3-0,4% af personer med vestlig etnicitet[38]. For en patientpopulation på 200 vil der i udgangspunktet være maksimalt én enkelt patient, der kan udelukkes (og en stor sandsynlighed for, at ingen patienter skal udelukkes). Da dette er meget små tal antages det derfor at alle patienter kan modtage Mayzent i forholdet 14,8% på 1 mg og 85,2% på 2 mg.

For at mitigere initiale virkninger på hjertet startes behandlingen med en lav dosis, som optitreres til den fulde dosis på dag 6. Optitreringen skal gentages, såfremt der har været 4 eller flere dages behandlingspause i træk.

Effekten af Mayzent er undersøgt i EXPAND-studiet, det største fase 3 studie, som er udført i patienter med SPMS[38]. Patienterne blev randomiseret 2:1 til Mayzent 2 mg dgl. vs. placebo. Den inkluderede population omfattede patienter med SPMS, såvel aktiv som ikke aktiv. Indikationen omfatter kun patienter med aktiv SPMS[30].

5.1 Udvalgte effektmål

For en komplet oversigt over kliniske effektmål kan man læse den kliniske del af ansøgningen. For den økonomiske analyse er der lagt vægt på to forhold: ændring i hastighed for sygdomsprogression (da dette kan påvirke behandlingsvarigheden i modellen) samt bivirkningsprofilen, da denne kan påvirke yderligere omkostninger. Som det vil fremgå, er der en mulighed for forbedringer i førstnævnte, men ingen forventet påvirkning i form af komplikationer eller bivirkninger. Det følgende er taget fra den kliniske del af ansøgningen:

5.1.1 Vedvarende sygdomsforværring

For patienter med **aktiv SPMS** (PICO-populationen) sås efter 18 måneders median behandlingstid statistisk signifikant færre tilfælde af vedvarende sygdomsforværring (CDP-3) for patienter behandlet med Mayzent

vs. placebo (24,9% vs. 34,6%, $p=0,0046$, HR 0,69, 95% CI 0,53; 0,91, $p=0,0094$). Ved anvendelse af det mere robuste effektmål, CDP-6 sås en HR på 0,63, 95% CI 0,47; 0,86, $p=0,04$.

For hele **SPMS** populationen var forskellen mellem Mayzent vs. placebo for andelen af patienter, som oplevede vedvarende sygdomsforværring (CDP-3), ligeledes statistisk signifikant, (26,3% vs. 31,7%, $p=0,0211$, HR 0,79, 95% CI 0,65; 0,95, $p=0,0134$). En tilsvarende forskel sås for CDP-6, hvor HR var 0,74, 95% CI 0,60; 0,92, $p=0,0058$.

Patienter med **aktiv SPMS** havde bedre effekt af Mayzent vs. placebo, end den fulde **SPMS** population, idet der sås en risikoreduktion for populationen med aktiv SPMS på hhv. 31% og 37% for CDP-3 og CDP-6, vs. en risikoreduktion for den fulde SPMS population på hhv. 21% og 26% for CDP-3 og CDP-6.

For patienter med **ikke-aktiv SPMS** (udenfor indikationen) sås ingen forskel mellem Mayzent og placebo, hverken hvad angår CDP-3 eller CDP-6.

For patienter **uden T1-GD læsioner ved baseline** sås en statistisk signifikant HR på 0,78, $p=0,0488$, for Mayzent vs. placebo for CDP-6, men ingen forskel for CDP-3.

5.1.2 Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)

For den fulde **SPMS** population oplevede samlet set 17,9% af patienterne i Mayzent-armen en SAE vs. 15,2 % i placebo-armen (RR 1,1792 95% CI 0,932; 1,492). Hverken den absolutte eller den relative forskel er statistisk signifikant ($p=0,1630$ for begge).

For patienter med **aktiv SPMS** (PICO populationen) var frekvensen *lavere* i siponomod-armen end i placebo-armen (15,9% vs. 17,9%). Den lidt højere frekvens af SAE'er, som ses for den fulde SPMS population ser således ud til at være drevet af en højere frekvens af SAE'er i populationen med mere fremskreden sygdom, **ikke-aktiv SPMS**, som Mayzent ikke er indiceret til.

Det bemærkes, at der for Mayzent er optitrering i løbet af de første seks dages behandling for at mitigere initiale virkninger på hjertet.

Data fra et klinisk studie gælder kun sammenligning med placebo. Der er ikke foretaget en indirekte sammenligning på bivirkningsprofiler mod andre aktive komparatorer. For Ocrevus er der ifølge produktresuméet 7,6% af PPMS-patienterne, der oplever infektioner og infusionsrelaterede reaktioner[18]. Ifølge tidligere ansøgning fra Roche er antagelsen, at "Disse medfører ikke indlæggelse, men håndteres i forbindelse med de allerede eksisterende ambulante besøg". Vi har fastholdt denne antagelse, da den ikke pålægger komparator yderligere udgifter til sammenligningen og derfor bør antages at være et konservativt estimat, der ikke giver Mayzent nogle fordele. Samme antagelse er taget om potentielle bivirkninger for andre lægemidler (der ikke er godkendt til behandling af aktiv SPMS og derfor ikke har direkte sammenlignelige data).

6 Antagelser bag de økonomiske modeller

6.1 Det kliniske spørgsmål

Det kliniske spørgsmål fra protokollen[39] er:

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

Population: Patienter med SPMS, som har haft mindst ét attack inden for de sidste 2 år eller har radiologiske tegn på inflammation

Intervention: Siponimod 2 mg tablet taget oralt én gang dagligt

Komparator: placebo.

Derudover var der ønsker til yderligere subpopulationer:

- Patienter med aktiv SPMS (dette er den population, der indgår i PICOen, og data herfra er vist som primære data for effektmål, hvor der er publicerede data)
- Patienter uden gadolinium-opladning ved MR-skanning ved baseline
- Patienter med ikke-aktiv SPMS (uden for indikationen)
- Patienter på reduceret dosis (alle patienter blev behandlet med fuld dosis i EXPAND studiet)

For den økonomiske analyse er der, på linje med den kliniske del af ansøgningen, taget udgangspunkt i data for aktiv SPMS når muligt.

6.2 Patient-antal

Budgetkonsekvenserne er i høj grad bundet op på antallet af patienter, hvorfor dette spørgsmål er centralt for denne ansøgning. Protokollen fra Medicinrådet havde flere antagelser, der er inkluderet i modellen:

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

”Fagudvalget vurderer, at diagnosen hyppigst stilles på baggrund af, hvornår patienten sidst havde et attack og registrering af funktionsniveau. Det er derfor også svært at vurdere, hvor mange patienter, der er kandidater til behandling med siponimod. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 – 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling samt at ca. 200 patienter på nuværende tidspunkt ikke får behandling og er kandidater til siponimod.”[39]

Samtidig kan der suppleres med data fra et udtræk fra Det Danske Scleroseregister.

Da diagnosen SPMS er en retrospektiv diagnose, og da der er en vis tilbageholdenhed med at registrere SPMS diagnosen, er der et ukendt ”mørketal” af patienter, som er registreret med RRMS diagnosen, men som reelt er progredieret til SPMS med attack-uafhængig progression inden for de sidste to år. Disse patienter er identificeret i MS-registeret på baggrund af inklusionskriterierne i EXPAND-studiet (Det Danske

Scleroseregister, data trukket 8.oktober 2019). I disse danske data blev 168 patienter fundet, der kunne beskrives som en fuld SPMS population med attack(er) inden for de sidste 2 år og EDSS mellem 3,0 og 6,5.

Dette understøtter Fagudvalgets antagelse om, at der er ca. 200 patienter på et givent tidspunkt og vil være grund-antagelsen (base case).

I den foreløbige ansøgning fremhævede Novartis et potentielt højere patient-antal baseret på nedenstående antagelser om et eventuelt mørketal.

Som anført ovenfor, blev der i MS registeret fundet 168 patienter med SPMS, som havde oplevet et attack inden for de sidste 2 år. MRI fund bliver ikke registreret i MS-registret, og derudover kan der være underrapportering af attacker i MS registret, så antallet af patienter med aktiv SPMS kan muligvis være større end de 168. Danske klinikere anslår, at ca. 30% af den fulde SPMS population har aktiv SPMS (Advisory Board, 1. oktober 2019). Det underbygges af, at man tidligere har set et estimat på 40%[40], hvilket antageligt er gået ned siden grundet introduktionen af bedre lægemidler. For patienter, som i dag er i behandling med en DMT, svarer dette til 30% af 701 = 210 patienter.

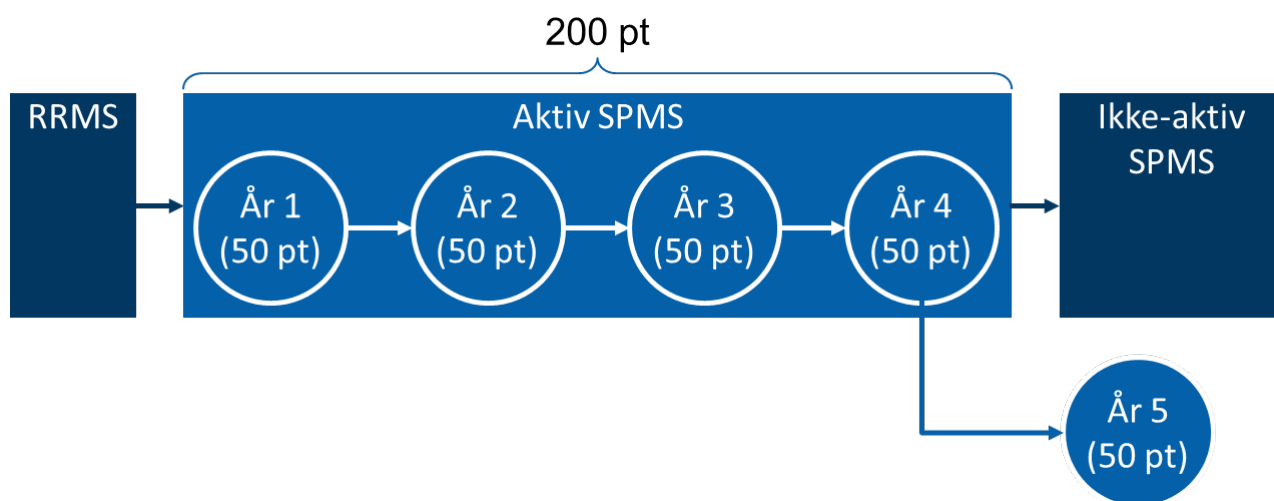
Det vurderes af Novartis, at det primært vil være patienter, som allerede er i DMT behandling, som vil være kandidater til Mayzent, men også ubehandlede patienter med aktiv SPMS ville kunne komme i betragtning. På den baggrund kan størrelsen af den potentielle patient-population nå op på 400 patienter. Denne større population medtages i budgetkonsekvens-analysen som en følsomhedsanalyse.

6.3 Patient-flow

Hvis man antager, at aktiv SPMS er et stadie af SPMS, som alle patienter gennemgår efter RRMS og inden den ikke-aktive fase af SPMS, kan man i en flow-model forvente en tilgang (og tilsvarende et frafald) hvert år. Fagudvalget har anslået dette tal til at ligge mellem 50 og 100 patienter om året[39].

Hvis det årlige flow ligger i den lave ende (tilsvarende som base case, der benytter sig af et konservativt estimat), må man derfor forvente, at $\frac{1}{4}$ af alle patienter udskiftes hvert år, som illustreret i figuren nedenfor. Det vil sige, at der i et givent år er 200 patienter, hvoraf 50 patienter er "nye" i det aktive SPMS-sygdomsstadie. 150 patienter er "gamle" patienter, der har været i sygdomsstadiet i henholdsvis 2, 3 eller 4 år.

FIGUR 2. ANTAGET PATIENT-FLOW



I næste afsnit vil antagelsen om fire år blive udvidet med et potentielt femte år.

Patient-flowet kan også sættes i tabel-format, som vist nedenfor, hvor patienter markeret med blå tekst er de patienter, der er "nye", og hvor hver række udgør ét af de fire år, som patienten vil være i sygdomsstadiet. De røde cirkler illustrerer hvordan 50 patienter, de tre år før modellens tidsperiode, begynder i det aktive SPMS-sygdomsstadie. De samme patienter kan følges gennem modellen, således at de er på sidste år i aktiv SPMS-stadiet i modellens år 1.

FIGUR 3. PATIENT-MODELLERING

År -3	År -2	År -1	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
50	50	50	50	50	50	50	50
	50	50	50	50	50	50	50
		50	50	50	50	50	50
			50	50	50	50	50

Denne form for tabel er vedlagt i Excel-arket, under fanebladet "Population".

Som det kan ses, er antagelsen at alle patienter tæller fra dag ét i et givent år. Det vil sige, at alle 50 nye patienter i år 1 tæller fuldt og helt. Omvendt er de 50 patienter, der er på sidste år, faldet ud fra samme dag. Denne antagelse betyder, at man undgår halvårskorrektioner. Da dette gælder både patienter, der tilflyder modellen og forlader den, vil dette i praksis ikke have en effekt.

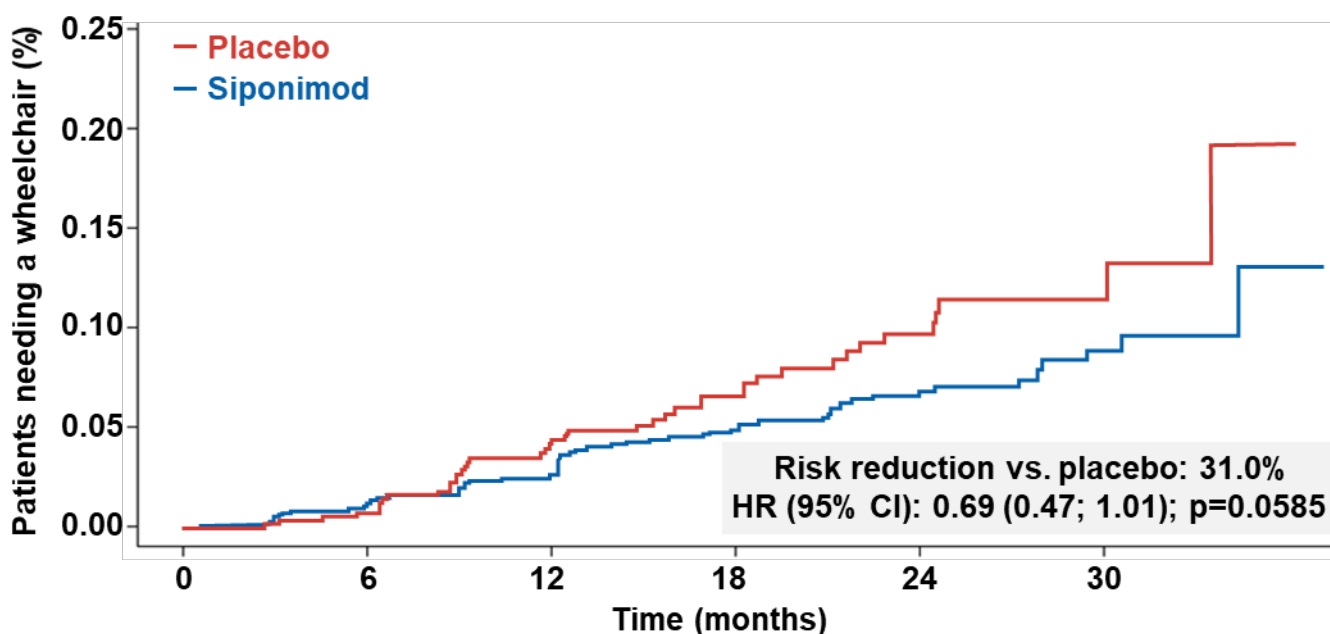
6.3.1 Forlængelse af behandlingsvarighed

I udgangspunktet antages det, at man som patient med aktiv SPMS er fire år i dette sygdomsstadie, inden man progredierer til SPMS uden attacker (ikke-aktiv SPMS) i både Mayzent- og alternativ-scenariet.

Det primære endepunkt i den kliniske analyse er tid til CDP-3 (andel der progredierer indenfor 3 måneder), med en statistisk signifikant effekt.

Man kan have en antagelse om, at en forbedret behandling, der kan lede til reduceret sygdomsprogression, derfor også bør lede til en længere behandlingsperiode. På baggrund af EXPAND-studiet har Novartis vist andelen af patienter, der progredierer til det punkt, hvor de har brug for rullestol. Her er der en risikoreduktion versus placebo på 31% (uden statistisk signifikans)[41], hvilket indikerer, at antagelsen om forlænget behandlingsvarighed for Mayzent kan være relevant at inkludere i analysen.

FIGUR 4. ANDEL AF PATIENTER, DER HAR BRUG FOR RULLESTOL EFTER JUSTERING FOR EDSS VED BASELINE



Da der er begrænsede data for beregning af yderligere behandlingsvarighed, antages det i modellen, at behandlingsvarigheden kan stige med ét år (baseret på risiko-ratioen sat i forhold til de fire år, som man i udgangspunktet vil være i aktiv SPMS-stadiet).

FIGUR 5. PATIENT-MODELLERING (MED ET 5. ÅR)

År -3	År -2	År -1	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
50	50	50	50	50	50	50	50
	50	50	50	50	50	50	50
		50	50	50	50	50	50
			50	50	50	50	50
				50	50	50	50

Man kan antage, at forlænget behandlingsvarighed primært vil gavne patienter, der netop er progredieret fra RRMS, men for enkeltheds skyld vil alle få ét år mere i behandling (som det ses i ovenstående figur, hvor patienter, der var på fjerde og sidste år i det aktive SPMS-sygdomsstadie, nu får et år mere).

Udvidet behandlingsvarighed er en følsomhedsanalyse.

6.4 Komparatorer

Ud fra det kliniske spørgsmål, er placebo af Fagudvalget valgt som den mest relevante komparator. Dette kommer dog med uddybende bemærkninger i protokollen:

”Valget af komparator er vanskeligt, da det godkendte lægemiddel ikke benyttes i dansk klinisk praksis. Det ville derfor være mere retvisende at sammenligne med lægemidler der bruges til patienter med RRMS. Dette er dog besværliggjort af, at patienter med RRMS og patienter med SPMS er markant forskellige og har meget forskellige prognoser. Det ville derfor være problematisk at sammenligne studierne. Fagudvalget har derfor valgt at sammenligne med placebo. Der vil i vurderingen tages højde for, at denne sammenligning heller ikke er retvisende, da patienterne modtager behandling og fagudvalget tager denne overvejelse i betragtning så vurderingen giver et så retvisende indtryk af effekten af siponimod i forhold til klinisk praksis som muligt.”[39]

Der findes ingen kurativ behandling for SPMS. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies, DMTer). De nuværende DMTer er overvejende virksomme ved attackvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab samt at undgå attacker.

Behandlingsmulighederne for patienter med aktiv SPMS er relativt begrænsede, idet kun β -interferon, Ocrevus og Mavenclad er godkendt til behandling af aktiv SPMS[18, 19].

TABEL 1. AKTIV SPMS MAYZENT POPULATION - SPMS MED ATTACKER (<2 ÅR) OG EDSS MELLEM 3,0 OG 6,5 (<3 ÅR) OG I BEHANDLING MED DMT

	n, (% af DMT)
	n=56
Aubagio	4 (7,1%)
Ocrevus, n (% af DMT)	11 (19,6%)
Gilenya	11 (19,6 %)
Tysabri	12 (21,4 %)
Tecfidera	8 (14,2%)

Note: Felter i gråt markerer lægemidler, der har godkendt indikation for brug i SPMS.

I danske data (Det Danske Scleroseregister, data trukket den 8. oktober 2019) kan man se, at Mavenclad ikke blev anvendt til de identificerede patienter. Blandt produkter, der har en relevant indikation, er det således kun Ocrevus, der anvendes til behandling af SMPS i nævneværdig grad.

Baseret på protokollen fra Medicinrådet vil placebo være komparator i base case. To alternative komparatorer vil bruges til følsomhedsanalyser. Lægemidler uden godkendt indikation for SPMS bør kun i sjældnen grad anvendes, når der findes godkendte alternativer og indgår således ikke i den økonomiske analyse enkeltstående.

I den økonomiske analyse benyttes derfor tre mulige patientpopulationer:

- 1) Patienter behandlet med **placebo**
- 2) Patienter behandlet med **Ocrevus** (som et af de få lægemidler godkendt i denne gruppe af patienter må det antages, at man som alternativ til Mayzent ville bruge dette lægemiddel)
- 3) Patienter behandlet med en blanding af eksisterende medicin. Fra register-data ser vi et **split af Aubagio, Gilenya, Ocrevus, Tysabri og Tecfidera**. Tredje scenarie er derfor, at patienter fortsætter med denne, nuværende blanding med ovenstående andele. Alle referencer til en blanding af behandlinger i denne rapport vil basere sig på andelene fra tabel 1.

6.5 Kliniske komponenter, der kan påvirke valg af omkostninger

Som det kunne ses i den kliniske rapport er der ingen nævneværdige bivirkninger, som skal indregnes blandt omkostninger. Forbedringer i det primære endepunkt i protokollen fra Medicinrådet er som nævnt tilføjet i form af følsomhedsanalyser med længere behandlingsvarighed.

6.6 Yderligere model-antagelser

Analyserne er foretaget med et begrænset samfundsperspektiv, hvilket medfører, at omkostninger eller fordele uden for sundhedsvæsenet ikke medtages. Eventuelle udgifter til kommunale tiltag er ikke medtaget, da de antages at være ens på tværs af komparatorer. Dette kan dog udfordres i scenariet, hvor man med behandling med Mayzent har en udsættelse af tid til forværring af sygdommen. En forsinket

sygdomsprogression vil da kunne lede til besparelser i den kommunale sektor for personer, der behandles med Mayzent, og den manglende medtagelse af eventuelle udgifter til kommunale tiltag må derfor ses som en konservativ tilgang.

Omkostningsanalysen forløber over de fire år, som patienter i udgangspunktet antages at være i behandling. Budgetkonsekvensanalysen følger patienter over en fem-årig periode, som ønsket af sekretariatet.

Da omkostningsanalysens tidshorisont strækker sig over mere end ét år, bliver omkostninger efter denne periode diskonteret. Der anvendes en diskonteringsrente på 4% på basis af Finansministeriets anbefalinger[43].

7 Omkostningsanalyse

I det omfang, det har været muligt, er det forsøgt at benytte antagelser ikke ulig de, der blev benyttet ved vurdering af Ocrevus i 2018[42]. Nogle forskelle vil findes, til dels baseret på en dialog med Medicinrådets sekretariat.

7.1 Enhedsomkostninger

Til brug for den sundhedsøkonomiske analyse er der fundet omkostninger for lægemidler, hospitalsomkostninger samt udgifter for patienter og pårørende. (Udgifter til primær- og socialektoren er ikke medtaget).

TABEL 2. LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER

Ressource	Enhedsangivelse	Enhedsomkostning	Bemærkning
Mayzent (siponimod)	Startpakke (12 * 0,25mg)	1.375,76 kr.	AIP, indhentet 8. juli 2020
	Alm. pakke (28 * 2mg)	12.495,43 kr.	AIP, indhentet 8. juli 2020
Ocrevus (ocrelizumab)	300 mg	39.749,25 kr.	AIP, indhentet 8. juli 2020
Aubagio (teriflunomid)	84 * 14 mg	24.918,47 kr.	AIP, indhentet 26. juli 2020
Gilenya (fingolimod)	28 * 0,5 mg	11.628,31 kr.	AIP, indhentet 26. juli 2020
Tecfidera (dimethylfumarat)	14 * 120 mg	2.606,59 kr.	AIP, indhentet 26. juli 2020 (Biogen Idec)
	56 * 240 mg	10.275,05 kr.	AIP, indhentet 26. juli 2020 (Biogen Idec)
Tysabri (natalizumab)	300 mg	10.104,92 kr.	AIP, indhentet 26. juli 2020

Kilde: medicinpriser.dk

Som nævnt er alle lægemiddelpriser AIP, og vil derfor ikke nødvendigvis afspejle de reelle nettopriser, herunder resultatet af prisforhandlinger om Mayzent.

Der medtages alene omkostninger for direkte medicinske behandling. I det omfang, at der er udgifter til "best supportive care", antages den at være ens i de forskellige scenarier og derfor ikke påvirke resultaterne.

TABEL 3. HOSPITALSOMKOSTNINGER

Ressource	Enhedsomkostning	Kildeangivelse	Bemærkning
Behandling med IV	3.375,00 kr.	DRG gruppe 01MA98	(DG359A) Attakvis dissemineret sklerose; (BWAA62) Medicingivning ved intravenøs infusion
Behandling	3.375,00 kr.	DRG gruppe 01MA98	(DG359A) Attakvis dissemineret sklerose; (BWAA0) Medicingivning per os
Kontrolbesøg	3.375,00 kr.	DRG gruppe 01MA98	(DG359A) Attakvis dissemineret sklerose; (ZZ9010) Medikamentel behandling, kontrol af
MR-skanning	2.348,00 kr.	DRG gruppe 30PR03	(DG359A) Attakvis dissemineret sklerose; (UXMA00) MR-skanning af cerebrum
Genotypebestemmelse	3.444,00 kr.	DRG gruppe 31PR03	(DG359A) Attakvis dissemineret sklerose; (ZZ4247A) Klinisk genetisk udredning, basis

Kilde: sundhedsdata.dk

Det er værd at bemærke, at der benyttes samme DRG-takst til henholdsvis behandling med IV, behandling med perorale lægemidler og ved kontrolbesøg. Det betyder, at eventuelt reelle besparelser ved brug af peroral behandling eller besparelser for lægemidler, der i højere grad benytter kontrolbesøg mod færre besøg til reel behandling, vil over-estimere omkostningen for sygehuset.

Der er ikke medtaget omkostninger til screeninger for alle behandlinger. For eksempel er omkostningen til screening for JC-virus ikke medtaget for patienter, der kunne tænkes at få Tysabri. Dette skyldes, at testen finansieres af et privat firma. Novartis undersøger for indeværende, om en lignende løsning kunne muliggøre, at man ikke skal medtage omkostningen på knap 3.500 kr. for en genotypebestemmelse.

TABEL 4. OMKOSTNINGER FOR PATIENTEN OG EVT. PÅRØRENDE

Ressource	Enhedsangivelse	Enhedsomkostning
Transport	Omkostning for kørsel tur/retur til sygehus	100,00 kr.
Tidsforbrug til behandling og transport	Omkostning pr. time	179,00 kr.

Kilde: Medicinrådet ("Værdisætning af enhedsomkostninger")

7.2 Enhedsforbrug

Der er for de fleste lægemidler forskel på første år versus samtlige efterfølgende år, og de er derfor vist i hver sin tabel.

Mayzent tages som tablet én gang dagligt. En tablet 0,25 mg én gang dagligt på dag 1 og 2, efterfulgt af 0,5 mg på dag 3, 0,75 mg på dag 4 og 1,25 mg på dag 5. På dag 6 startes behandling med vedligeholdelsesdosis: 1 mg én gang dagligt hos patienter med en CYP2C9*2*3- eller *1*3 genotype, og 2 mg én gang dagligt hos patienter med alle andre CYP2C9 genotyper.

Andelen af patienter i Mayzents udviklingsprogram, (hvoraf langt hovedparten deltog i EXPAND studiet), som havde genotypen CYP2C9 *1*3 eller *2*3 var 14,8% (ref: EPAR). Derfor antages det i analysen, at 14,8% befinder sig i denne kategori med andre pakningsstørrelser. Som nævnt tidligere i dette dokument antages det, at sandsynligheden for, at man finder personer med CYP2C9*3*3 (der ikke skal behandles med Mayzent) er meget lille, med enten én eller ingen personer ud af en population på 200 personer.

Mayzent kommer i to doser: 0,25 mg og 2 mg. Pakken med 2 mg vil være standard-dosis for flertallet af patienter (85,2%). Pakken med 0,25 mg benyttes både til initiering samt til den gruppe af patienter, der skal bruge 1 mg (og i det tilfælde vil tage fire piller ad gangen). Da pakkerne har et antal og en dosis, der ligger i forlængelse af de i produktresuméet nævnte doser, forventes der ikke at være medicin, der ikke vil blive brugt. Med andre ord: der er ingen forventning om spild.

Vi er ikke bekendt med grunde til at tro, at der er nævneværdigt spild ved komparator-produkter og vil derfor antage, at dette er lig nul. Hvis denne antagelse er forkert vil det ikke komme Mayzent til gavn, og vi vil derfor se denne antagelse som konservativ.

I modellen antages det, at der er transport til og fra et sygehus. Da der ikke er grund til at antage, at personer med aktiv SPMS bor hverken tættere på eller længere væk end andre mennesker, benyttes tal fra vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger, hvor afstanden til et sygehus antages at være 14 km i køreafstand, svarende til en transportomkostning til og fra behandlingen på sygehus på ca. 100 kr. Ligeledes antages det, at der bruges en times patienttid pr. besøg på tværs af lægemidler, hvilket takseres til 179 kr.

TABEL 5. ENHEDSFORBRUG (FØRSTE ÅR)

		Mayzent (CYP2C9*2*3- eller *1*3)	Mayzent (Andre CYP- typer undtagen CYP2C9*3*3)	Ocrevus	Aubagio	Gilenya	Tecfidera	Tysabri
Lægemiddel	Startpakke	1	1				1	
	Pakker	120,00	12,86	4	4,35	13,04	12,54	13,04
Opstart	Behandling	2	2	2	2	2	2	0
	Genotypebestemmelse	1	1					
Administration				2				13,04
Kontrol og lab-test	Kontrolbesøg	4	4	2	4	4	4	1
MR-skanninger	MR-skanning							
Patientkørsel og -tid	Antal	7	7	6	6	6	6	14

TABEL 6. ENHEDSFORBRUG (EFTERFØLGENDE ÅR)

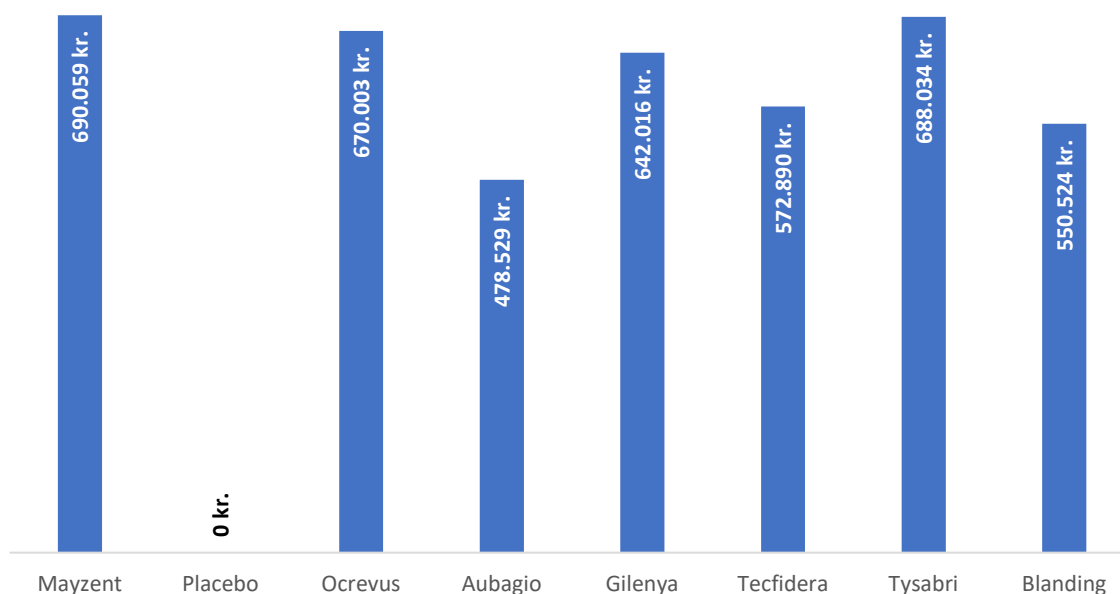
		Mayzent (CYP2C9*2*3- eller *1*3)	Mayzent (Andre CYP- typer undtagen CYP2C9*3*3)	Ocrevus	Aubagio	Gilenya	Tecfidera	Tysabri
Lægemiddel	Pakker	121,67	13,04	4	4,35	13,04	13,04	13,04
Administration				2				13,04
Kontrol og lab-test	Kontrolbesøg	4	4	2	4	4	4	
MR-skanninger	MR-skanning	1	1	1	1	1	1	1
Patientkørsel og -tid	Antal	5	5	5	5	5	5	14

7.3 Omkostningsanalyse

Der er ikke angivet omkostninger ved placebo, da det antages, at der ingen inkrementelle behandlingsomkostninger er ved komparatoren placebo (ingen sygdomsmodificerende medicinsk behandling), ift. behandling af patienter i behandling med Mayzent, da patienter kun forventes fulgt i begrænset omfang i hospitalsregi. Dermed er forskellen i omkostningen i base case for Mayzent versus placebo over en fire-årig periode relativt høj i forhold til alle andre mulige komparatorer. I dette tilfælde er forskellen på 688.212 kr. for hele tidsperioden, svarende til den forventede tid en patient vil befinde sig i dette sygdomsstadie.

For enhver aktiv komparator vil forskellen i omkostning mellem Mayzent og komparator(er) blive mindre. For Ocrevus er forskellen således på godt 20.000 kr. fordelt over fire år eller knap 140.000 kr. mod en blanding af eksisterende behandlinger (som defineret i tabel 1).

FIGUR 6. OMKOSTNINGER OVER FIRE ÅR



Det er værd at bemærke, at forskellen i omkostning til Tysabri (der ikke ses som en enkeltstående komparator) er på under 200 kr.

TABEL 7. OMKOSTNINGER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS PLACEBO (OVER 4 ÅR)

Omkostnings-elementer	Mayzent	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemidler	616.560,7 kr.	- kr.	616.560,7 kr.
Hospital	67.673,6 kr.	- kr.	67.673,6 kr.
Patient	5.824,3 kr.	- kr.	5.824,3 kr.
Total	690.058,6 kr.	- kr.	690.058,6 kr.

TABEL 8. OMKOSTNINGER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS OCREVUS (OVER 4 ÅR)

Omkostnings- elementer	Mayzent	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemidler	616.560,7 kr.	600.228,1 kr.	16.332,6 kr.
Hospital	67.673,6 kr.	64.229,6 kr.	3.444,0 kr.
Patient	5.824,3 kr.	5.545,3 kr.	279,0 kr.
Total	690.058,6 kr.	670.003,0 kr.	20.055,6 kr.

TABEL 9. OMKOSTNINGER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS EN BLANDING AF PRODUKTER (OVER 4 ÅR)

Omkostnings- elementer	Mayzent	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemidler	616.560,7 kr.	436.684,2 kr.	179.876,5 kr.
Hospital	67.673,6 kr.	76.518,2 kr.	- 8.844,6 kr.
Patient	5.824,3 kr.	6.518,5 kr.	- 694,2 kr.
Total	690.058,6 kr.	519.721,0 kr.	170.337,7 kr.

8 Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i et scenarie, hvor alternativet til Mayzent er det omkostningsfrie placebo. Det modelleres over fem år, men den enkelte patient vil progrediere efter 4 år. Det antages, at 80% af patienterne vil påbegynde behandling med Mayzent, hvis standardibrugtagning anbefales af Medicinrådet, men i base case bliver ingen eksisterende patienter påbegyndt behandlingen. Det gælder kun nye patienter.

Med en patientpopulation, der begynder med 40 patienter i år 1 og har 160 patienter i årene 4 og 5, er den samlede budgetpåvirkning på lige over 100 mio. kr. (101.620.902 kr.) over den samlede tidsperiode.

TABEL 10. BUDGETKONSEKVENSER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS PLACEBO (OVER 5 ÅR)

Omkostningselementer	Med Mayzent	Uden Mayzent	Inkrementelle omkostninger
Lægemidler	91.416.436 kr.	- kr.	91.416.436 kr.
Hospital	10.444.080 kr.	- kr.	10.444.080 kr.
Total	101.860.516 kr.	- kr.	101.860.516 kr.

TABEL 11. BUDGETKONSEKVENSER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS OCREVUS (OVER 5 ÅR)

Omkostningselementer	Med Mayzent	Uden Mayzent	Inkrementelle omkostninger
Lægemidler	113.676.016 kr.	111.297.900 kr.	2.378.116 kr.
Hospital	12.882.900 kr.	12.194.100 kr.	688.800 kr.
Total	126.558.916 kr.	123.492.000 kr.	3.066.916 kr.

TABEL 12. BUDGETKONSEKVENSER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS EN BLANDING AF PRODUKTER (OVER 5 ÅR)

Omkostningselementer	Med Mayzent	Uden Mayzent	Inkrementelle omkostninger
Lægemidler	107.606.317 kr.	80.949.402 kr.	26.656.915 kr.
Hospital	13.319.007 kr.	14.374.637 kr.	- 1.055.629 kr.
Total	120.925.324 kr.	95.324.039 kr.	25.601.285 kr.

Fordelt på enkelte år ser regnestykket således ud:

TABEL 13. BUDGETKONSEKVENSER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS PLACEBO (PR. ÅR, OVER 5 ÅR)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet optag (uden Mayzent)					
Placebo					
Antal patienter	50	100	150	200	200
Antal nye patienter (år 1)	50	50	50	50	50
Antal nye patienter (år 2+)	0	50	100	150	150
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	0	0	0	0	0
Forventet optag (med Mayzent)					
Placebo					
Antal patienter	10	20	30	40	40
Antal nye patienter (år 1)	10	10	10	10	10
Antal nye patienter (år 2+)	0	10	20	30	30
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	0	0	0	0	0
Mayzent					
Antal patienter	40	80	120	160	160
Antal nye patienter (år 1)	40	40	40	40	40
Antal nye patienter (år 2+)	0	40	80	120	120
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	7.455.271	14.631.289	21.807.307	28.983.325	28.983.325
Forskel mellem scenarier					
Forventet omkostning uden siponimod (mio. kr.)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Forventet omkostning med siponimod (mio. kr.)	7.455.270,7	14.631.288,8	21.807.306,9	28.983.325,0	28.983.325,0
Δ Omkostninger (mio. kr.)	7.455.270,7	14.631.288,8	21.807.306,9	28.983.325,0	28.983.325,0

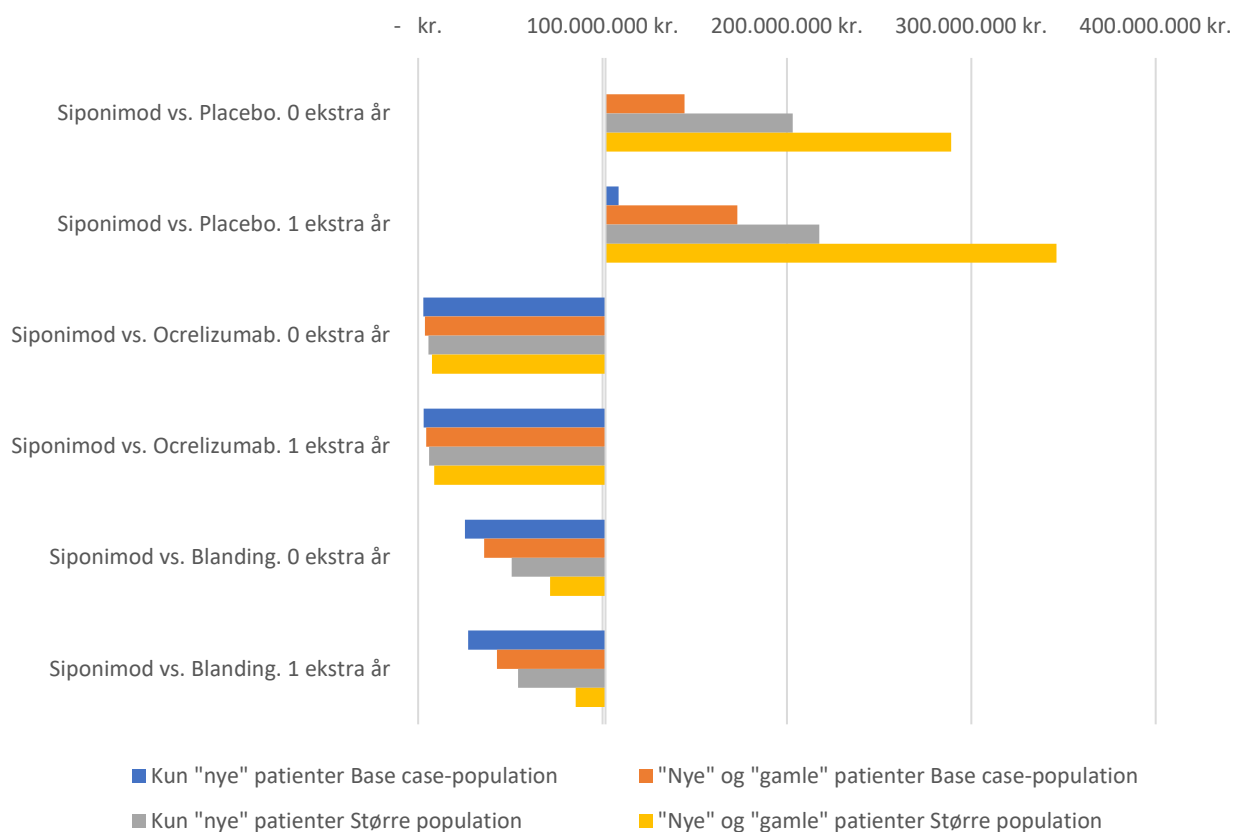
TABEL 14. BUDGETKONSEKVENSER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS OCREVUS (PR. ÅR, OVER 5 ÅR)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet optag (uden Mayzent)					
Ocrevus					
Antal patienter	50	100	150	200	200
Antal nye patienter (år 1)	50	50	50	50	50
Antal nye patienter (år 2+)	0	50	100	150	150
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	8.962.350	17.704.600	26.446.850	35.189.100	35.189.100
Forventet optag (med Mayzent)					
Ocrevus					
Antal patienter	10	20	30	40	40
Antal nye patienter (år 1)	10	10	10	10	10
Antal nye patienter (år 2+)	0	10	20	30	30
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	1.792.470	3.540.920	5.289.370	7.037.820	7.037.820
Mayzent					
Antal patienter	40	80	120	160	160
Antal nye patienter (år 1)	40	40	40	40	40
Antal nye patienter (år 2+)	0	40	80	120	120
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	7.455.271	14.631.289	21.807.307	28.983.325	28.983.325
Forskel mellem scenarier					
Forventet omkostning uden siponimod (mio. kr.)	8.962.350,0	17.704.600,0	26.446.850,0	35.189.100,0	35.189.100,0
Forventet omkostning med siponimod (mio. kr.)	9.247.740,7	18.172.208,8	27.096.676,9	36.021.145,0	36.021.145,0
Δ Omkostninger (mio. kr.)	285.390,7	467.608,8	649.826,9	832.045,0	832.045,0

TABEL 15. BUDGETKONSEKVENSER VED IBRUGTAGNING AF MAYZENT, VERSUS EN BLANDING AF PRODUKTER (PR. ÅR, OVER 5 ÅR)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet optag (uden Mayzent)					
Blanding					
Antal patienter	50	100	150	200	200
Antal nye patienter (år 1)	50	50	50	50	50
Antal nye patienter (år 2+)	0	50	100	150	150
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	6.889.975	13.653.771	20.417.567	27.181.363	27.181.363
Forventet optag (med Mayzent)					
Blanding					
Antal patienter	10	20	30	40	40
Antal nye patienter (år 1)	10	10	10	10	10
Antal nye patienter (år 2+)	0	10	20	30	30
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	1.377.995	2.730.754	4.083.513	5.436.273	5.436.273
Mayzent					
Antal patienter	40	80	120	160	160
Antal nye patienter (år 1)	40	40	40	40	40
Antal nye patienter (år 2+)	0	40	80	120	120
Antal eksisterende patienter	0	0	0	0	0
Samlet omkostning (mio. kr.)	7.455.271	14.631.289	21.807.307	28.983.325	28.983.325
Forskel mellem scenarier					
Forventet omkostning uden siponimod (mio. kr.)	6.889.975,5	13.653.771,2	20.417.567,0	27.181.362,7	27.181.362,7
Forventet omkostning med siponimod (mio. kr.)	8.833.265,8	17.362.043,1	25.890.820,3	34.419.597,6	34.419.597,6
Δ Omkostninger (mio. kr.)	1.943.290,3	3.708.271,8	5.473.253,3	7.238.234,9	7.238.234,9

FIGUR 7. FØLSOMHEDSANALYSE (MED UDGANGSPUNKT I 50 NYE PATIENTER OM ÅRET)



Som det kan ses i følsomhedsanalysen, vil de fleste parametre i modellen påvirke resultaterne. Den vigtigste parameter er komparator. Grundet manglen på omkostninger ved placebo vil enhver udgift i alternativ-gruppen få stor betydning. Hvis man sammenligner med Ocrevus, bliver den samlede påvirkning på 3 mio. kr. en markant reduktion. Hvis man derimod sammenligner med en blanding af eksisterende behandlinger i normal brug, er udgiften på lige godt 25 mio. kr.

Hvis man antager, at patienter kan forsinke progressionen med et år, er den samlede udgift lidt højere (mellem 6% og 20% i de første fem år).

Hvis man inkluderer en stor andel af eksisterende patienter, vil det også påvirke den samlede udgift i opadgående retning. Det samme gælder, hvis man antager en population på dobbelt størrelse (hvilket leder til en præcis dobbelt så stor udgift).

9 Konklusion

Den økonomiske byrde ved introduktion af Mayzent til patienter med aktiv SPMS er meget afhængig af antagelserne bag. Hvis man tager udgangspunkt i Medicinrådets protokol, der sammenligner med placebo er omkostningen meget høj.

Fagudvalget har selv i denne kontekst påpeget problematikken:

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

Hvis man ser på de patienter, der for øjeblikket har aktiv SPMS, er det dog ikke i udgangspunktet således, at de ikke modtager medicinsk behandling. Derfor kan det være relevant i den økonomiske analyse at sammenligne enten med det nuværende split af behandlinger eller med den godkendte og i stigende grad benyttede behandling med Ocrevus. For sidstnævnte er den økonomiske byrde ved Mayzent behandling for op til 160 patienter på blot nogle få millioner samlet for hele patientgruppen over fem år.

Dette naturligtvis med den vigtige *caveat*, at priserne i analyserne i denne rapport er AIP, og ikke aftalepriser. Sidstnævnte kan potentielt ændre ganske betydeligt på de viste analyser.

10 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. 2016.
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F et al. Multiple sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018; 4(1):43.
3. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet, 2016.
4. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af attackvis multipel sklerose. 2017.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46(4):907–911.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83:278–286.
7. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14:314–324.
8. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 85(1):67–75.
9. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis, 2015.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444–1452.
11. Enzinger C, Fuchs S, Pichler A et al. Predicting the severity of relapsing-remitting MS: The contribution of cross-sectional and short-term follow-up MRI data. *Mult. Scler. J.* 2011; 17(6):695–701.
12. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R et al. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006; 5(4):343–354.
13. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P et al. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81(9):1039–1043.
14. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS / EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2018; 24(2):96–120.
15. Produktresumé. Rebif (interferon beta-1a), .
16. Produktresumé. Betaferon (interferon beta-1b), .
17. Produktresumé. Extavia (interferon beta-1b), .
18. Produktresumé. Ocrevus (ocrelizumab), .
19. Produktresumé. Mavenclad (cladribin), .
20. Kappos L, Polman C, Pozzilli C et al. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139):1491–7.
21. (Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group). Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS:

- Clinical Results. *Neurology* 2001; 56(11):1496 LP – 1504.
22. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59(5):679–687.
 23. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10):1788–1795.
 24. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry* 2004; 75(5):706 LP – 710.
 25. Kapoor R, Ho PR, Campbell N et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2018; 17(5):405–415.
 26. Turner B, Cree BAC, Kappos L et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2019; 266(5):1182–1193.
 27. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(3):221–234.
 28. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult. Scler. J.* 2018; 24(12):1594–1604.
 29. Multipel (dissemineret) sklerose. *Medicin.dk.* .
 30. Produktresumé. Mayzent (siponimod). .
 31. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* (80-.). 2002; 296(5566):346–349.
 32. Claes N, Dhaeze T, Fraussen J et al. Compositional changes of B and T cell subtypes during fingolimod treatment in multiple sclerosis patients: A 12-month follow-up study. *PLoS One* 2014; 9(10):e111115.
 33. Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N et al. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2014; 20(10):1371–1380.
 34. Selmaj K, Li DKB, Hartung HP et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): An adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8):756–767.
 35. Gentile A, Musella A, Bullitta S et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation* 2016; 13(207):1–13.
 36. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R et al. Metabolism and disposition of siponimod, a novel selective S1P1/S1P5 agonist, in healthy volunteers and in vitro identification of human cytochrome P450 enzymes involved in its oxidative metabolism. *Drug Metab. Dispos.* 2018; 46(7):1001–1013.
 37. (European Medicines Agency). Maysent EPAR, 2019.
 38. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127):1263–1273.
 39. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af siponimod til behandling af sekundær

progressiv multipel sklerose (SPMS). 2020.

40. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129(3):606–616.
41. Vermersch P, Gold R, Kappos L et al. Siponimod Delays the Time to Wheelchair in Patients With SPMS: Results From the EXPAND Study (poster P158). 2019.
42. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ocrelizumab som mulig standardbehandling til recidiverende multipel sklerose. 2018.

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 15. maj 2020

Dokumentnummer 75803

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

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

1 Begreber og forkortelser

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

2 Introduktion

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

2.1 Sekundær progressiv multipel sklerose

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

Der findes overordnet tre typer af MS: Primær progressiv multipel sklerose (PPMS), som er karakteriseret ved en gradvis udvikling af nye neurologiske symptomer uden efterfølgende remission. Denne type MS er ikke relevant for denne protokol, og vil ikke blive diskuteret yderligere. Recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS), eller attackvis MS, som er karakteriseret ved episoder med forværring af symptomer, efterfulgt af perioder med remission. RRMS kan med tiden udvikle sig til sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), som er karakteriseret ved en gradvis udvikling af nye neurologiske symptomer uden remission som optræder uafhængigt af attacker. SPMS er forbundet med hurtigere og mere udtalt udvikling af blivende neurologisk funktionsnedsettelse end RRMS. Patienten kan stadig opleve attacker ved SPMS, men de bliver færre med tiden [2]. Omkring 85 % af MS-patienterne debuterer med RRMS. Det varierer meget fra person til person, hvornår man går fra RRMS til den sekundære fase (SPMS). I gennemsnit sker det for omkring 50 % efter 20 år fra diagnosen på attackvis sklerose er stillet [1,3,4]. Da der ikke er en klar overgang mellem RRMS og SPMS er det svært at fastslå, hvornår man går ind i den sekundære progressive fase [1,5]. Fagudvalget vurderer, at diagnosen hyppigst stilles på baggrund af hvornår patienten sidst havde et attack og registrering af funktionsniveau. Det er derfor også svært at vurdere hvor mange patienter der er kandidater til behandling med siponimod. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 – 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling samt at ca. 200 patienter på nuværende tidspunkt ikke får behandling og er kandidater til siponimod.

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

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

SPMS inddeles i aktiv SPMS og ikke-aktiv SPMS. Ved aktiv SPMS har patienterne angreb og/eller inflammatorisk aktivitet på MR-scanning. Ved ikke-aktiv SPMS har patienterne ikke angreb eller MR-aktivitet. For begge typer gælder det, at patienterne ikke nødvendigvis progredierer. Fagudvalget bemærker at forståelsen af sygdomsmekanismen er mangelfuld, hvilket præger diagnosticeringen.

2.2 Siponimod

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

Siponimod virker ved at forhindre T- og B-celler i at forlade lymfeknuderne som dermed forhindres i at infiltrere centralnervesystemet. Siponimod begrænser derved inflammation og ledsagende vævsskade.

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

Da siponimod metaboliseres via enzymet CYP2C9, skal patienterne genotypebestemmes med henblik på at fastlægge CYP2C9-metaboliseringsstatus inden behandlingsstart. Siponimod må ikke anvendes hos patienter med en CYP2C9*3*3 genotype.

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

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

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

Behandlingen har til formål at forhindre angreb og forebygge sygdomsudviklingen.

2.3 Nuværende behandling

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

Behandlingsmulighederne for patienter med aktiv SPMS er relativt begrænsede, og i overgangen mellem RRMS og SPMS fortsætter mange patienter i den behandling, de fik for deres RRMS. Mange fortsætter også RRMS-behandlingen, selvom sygdommen udvikler sig til SPMS. Patienten tages ikke ud af en pågående behandling da der er risiko for rebound aktivitet. Rebound aktivitet er velkendt ved nogle typer forebyggende

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

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

Valg af komparator

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

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Placebo

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

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

Tabel 1. Effektmål.

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

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

3.2.1 Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder)

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

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

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

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

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE)

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

9 hole peg test

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

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

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

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

3.2.2 Vigtige effektmål

25 fods gangtest

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

Kognitiv funktion "Symbol Digit Modality Test" (SDMT)

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

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

Livskvalitet

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

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

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

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

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

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

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

Søgestreng til PubMed:

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

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

Søgestreng til CENTRAL:

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

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

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

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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

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

Metaanalyser

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

Narrative analyser

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

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

6 Evidensens kvalitet

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

7 Andre overvejelser

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

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

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

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

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

8 Relation til behandlingsvejledning

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

9 Referencer

1. Scleroseforeningen. Viden Om [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.scleroseforeningen.dk/>
2. Jacques FH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2015;84(9):963.
3. Sundhed.dk. Multipel sklerose [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
4. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler* [internet]. 2017;23(11):1488–95. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1177/1352458516681197>
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol* [internet]. 2019;(0123456789). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
6. Giovannoni G, Cutter G, Pia-Sormani M, Belachew S, Hyde R, Koendgen H, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord* [internet]. 2017;12(January 2017):70–8. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.007>
7. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):790–4.
8. Kurtzke JF, Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [internet]. 1983 [citeret 2. januar 2020];33(11):1444–52. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685237>
9. Rudick RA. A clinically meaningful measure of disability. *Am Acad Neurol* [internet]. 2010;74(17):S8–15. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dbb571>
10. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
11. Ralph HB Benedict, John DeLuca, Glenn Phillips, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson RR and MSOAC. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis Ralph. *Mult Scler J*. 2017;23(2s):721–33.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

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