

Medicinrådets protokol for vurdering af ozanimod til behandling af attackvis multipel sklerose

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om 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, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, 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 4. august 2020

Dokumentnummer: 84486

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	Attakvis multipel sklerose	4
2.2	Ozanimod til behandling af attakvis MS	4
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Effektmål	6
3.3.1	Kritiske effektmål	7
3.3.2	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	16
11	Versionslog	17

1 Begreber og forkortelser

AR	<i>Adverse Reaction</i>
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CI	Konfidensinterval
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
JCV	John Cunningham virus
MS	Multipel sklerose
MSQOL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PML	Progressiv multifokal leukoencefalopati
PP	<i>Per-protocol</i>
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RMS	Relapserende multipel sklerose
RR	Relativ risiko
RRMS	Recidiverende relapserende multipel sklerose
SDMT	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Bristol Myers Squibb på vegne af Celgene, som ønsker, at Medicinrådet vurderer ozanimod til attackvis multipel sklerose. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 1. maj 2020.

2.1 Attackvis multipel sklerose

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

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

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

Udover kliniske undersøgelser bliver patienter med MS fulgt ved radiologiske undersøgelser. Fagudvalget har i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis MS anbefalet magnetisk ressonansscanning en gang om året [4]. På scanningen kan klinikerne se tegn på aktiv inflammatorisk aktivitet, nye og gamle læsioner og atrofi (tab af hjernevolumen).

2.2 Ozanimod til behandling af attackvis MS

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

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

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

Tabel 1: Dosis, eskalation

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

2.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan helbrede MS. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMT's)). De nuværende DMT's er overvejende virksomme ved atakvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab, undgå attaker og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet.

Inddeling af patienter

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

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

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

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjeparater, er

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

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

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til 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 ozanimod sammenlignet med dimethylfumarat for patienter med attackvis multipel sklerose og gennemsnitlig sygdomsaktivitet (førstelinjebehandling)?

Population

Patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk).

Da ozanimod er kontraindiceret hos kvinder, som kan blive gravide, omfatter populationen kun mænd samt kvinder, som benytter effektiv antikonception.

Intervention

Ozanimod.

Komparator

Dimethylfumarat er valgt, da dette lægemiddel er nuværende førstevalg i første linje til populationen i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for attackvis multipel sklerose [5] og har en indikation, som tilsvarende ozanimods.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har ozanimod sammenlignet med fingolimod for patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet (andenlinjebehandling)?

Population

Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk) uanset JCV-status.

Da ozanimod og fingolimod er kontraindiceret hos kvinder, som kan blive gravide, omfatter populationen kun mænd samt kvinder, som benytter effektiv antikonception.

Intervention

Ozanimod.

Komparator

Fingolimod er valgt, da dette lægemiddel er nuværende førstevalg i anden linje til halvdelen af populationen i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for attackvis multipel sklerose [5] og har samme virkningsmekanisme som ozanimod.

3.3 Effektmål

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

Tabel 2: Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CPD3)	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en ændring i CDP, der fastholdes over 3 måneder	En forskel på 10 %-point

Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	Forskel på 3 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Årlig attackrate	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal angreb pr. patient om året	Forskel på 0,1 angreb pr. patient om året
Kognitiv funktion	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som undgår en 10 % forværring på SDMT	En forskel på 10 %-point
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på MSQOL54	Forskel på 0,5 SMD

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

CDP: Confirmed Disease Progression, SDMT: Symbol Digit Modality Test, MSQOL54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54, SMD: Standardized Mean Difference.

3.3.1 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 MS. 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). 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 primært måler sygdomsforværring relateret til, om patienterne kan gå, hvorimod funktionsniveauet i overkroppen, det kognitive funktionsniveau, energiniveau og livskvalitet ikke tages i betragtning [6].

Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen. Effektmålet CPD3 betyder, at den vedvarende sygdomsforværring opgøres som andelen af patienter, der oplever en sygdomsforværring, som fastholdes over 3 måneder. Fagudvalget forventer, at omkring 10-15 % af patienterne behandlet med nuværende dansk standardbehandling vil progrediere i løbet af to år. Den mindste klinisk relevante forskel mellem to aktive behandlinger i første linje vurderes af fagudvalget at være på 10 %-point.

Bivirkninger

Bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer ozanimod sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

Alvorlige bivirkninger

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere alvorlige bivirkninger, er relevant for vurderingen. Da der allerede eksisterer flere effektive behandlingsalternativer, accepterer fagudvalget ikke, at en ny behandling er markant mere bivirkningstung. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der får alvorlige bivirkninger, er 3 %-point.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af ozanimod, dimethylfumarat og fingolimods bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger.

Fagudvalget er specielt interesseret i forekomsten af alvorlige eller hyppige infektioner og i bivirkninger, der kræver hyppig monitorering såsom ændring i levertal.

Fagudvalget vægter den kvalitative gennemgang af bivirkninger højt i vurderingen af ozanimod, og ønsker at bivirkningers skal rapporteres med længst mulig tidshorisont. I vurderingsrapporten vil fagudvalget tage stilling til forhold omkring forebyggelse, monitorering og håndtering af alvorlige bivirkninger.

3.3.2 Vigtige effektmål

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb pr. patient om året. Fagudvalget betragter dette effektmål som vigtigt, da forebyggelse af angreb er et behandlingsmål i sig selv, da angreb kan medføre varige funktionstab, og fravær af angreb må forventes at have positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives MS og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [7,8].

Fagudvalget har i tidligere protokoller vurderet, at de nuværende lægemidler, som anbefales til andenlinjebehandling af multipel sklerose, kan reducere den årlige attackrate med 0,2-0,5 pr. patient om året i forhold til placebo og 0,17 i forhold til interferon [1]. Fagudvalget har valgt at benytte en tilsvarende forskel for to aktive lægemidler til førstelinjebehandling. En gennemsnitlig forskel i den årlige attackrate på 0,1 pr. patient om året vurderes af fagudvalget at være den mindste klinisk relevante forskel mellem ozanimod og komparator. Tallet kan virke meget lavt, men da velbehandlede patienter i dansk klinisk praksis generelt har få angreb (ca. 0,1-0,2 om året ifølge upublicerede danske registerdata, som fagudvalget har kendskab til), vil en forskel på 0,1 kunne skelne mellem to behandlings effektivitet.

Kognitiv funktion “Symbol Digit Modality Test” (SDMT)

Fagudvalget finder, det er vigtigt at inkludere et mål for kognitiv funktion, da denne har stor betydning for patienternes trivsel og funktionsniveau. 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, 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 [9]. En ændring i test-score på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld, og fagudvalget vurderer, at få patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet oplever en sådan ændring på dansk standardbehandling [10]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen, der ikke oplever en 10 % reduktion i SDMT, er klinisk relevant.

Livskvalitet

Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [11,12]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, SF-36. Det inkluderer alle domæner fra SF-36 og har derudover 18 sygdomsspecifikke domæner, som indeholder sundhedstilstand, seksuel funktion, tilfredshed med seksuel funktion, generel livskvalitet, kognitiv funktion, energi og social funktion. Skalaen går fra 0-100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [13]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer

(SD), også for patienter med MS, og fagudvalget har derfor valgt at anvende en forbedring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [14,15].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54, foretrækker fagudvalget data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med MS, eksempelvis de generiske SF-36 eller EQ-5D.

4 Litteratursøgning

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

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem ozanimod og dimethylfumarat. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem ozanimod og fingolimod. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til PubMed:

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

#	Søgetermer	Kommentar
#1	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting [mh:noexp]	Søgetermer for populationen
#2	RMS[tiab] OR RRMS[tiab]	
#3	relaps*[tiab] AND (multiple sclerosis[tiab] OR MS[tiab])	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	ozanimod[nm]	Søgetermer for interventionen
#6	ozanimod[tiab] OR RPC1063[tiab] OR RPC-1063[tiab] OR Zeposia*[tiab]	Søgetermer for komparatorer
#7	Dimethyl Fumarate[mh]	
#8	dimethyl fumarate[tiab] OR FAG-201[tiab] OR FAG201[tiab] OR BG-00012[tiab] OR BG00012[tiab] OR BG-12[tiab] OR BG12[tiab] OR Tecfidera*[tiab] OR Fumaderm*[tiab]	
#9	Fingolimod Hydrochloride[mh]	
#10	fingolimod[tiab] OR FTY-720[tiab] OR FTY720[tiab] OR Gilen*[tiab]	Kombination population og lægemidler
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	
#12	#4 AND #11	
#13	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]) NOT (Animals[mh] NOT Humans[mh])	
#14	#12 AND #13	

#15	(Review[pt] OR Comment[pt] OR Letter[pt] OR Case Reports[pt] OR case report[ti] OR review[ti]) NOT Randomized Controlled Trial[pt]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#16	#14 NOT #15	Endelig søgning (begge kliniske spørgsmål)

Søgestreng til CENTRAL, Cochrane Library

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

#	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh ^"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"]	Søgetermer for populationen
#2	multiple sclerosis:kw and embase:an and relaps*:ti,ab,kw	
#3	(RMS or RRMS):ti,ab	
#4	relaps*:ti,ab and (multiple next sclerosis or MS):ti,ab	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	
#6	(ozanimod or RPC1063 or "RPC 1063" or Zeposia*):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen
#7	[mh "Dimethyl Fumarate"] or "fumaric acid dimethyl ester":kw	Søgetermer for komparatorer
#8	(dimethyl next fumarate or "FAG 201" or FAG201 or "BG 00012" or BG00012 or "BG 12" or BG12 or Tecfidera* or Fumaderm*):ti,ab	
#9	[mh "Fingolimod Hydrochloride"]	
#10	(fingolimod or "FTY 720" or FTY720 or Gilen*):ti,ab,kw	
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	
#12	#5 and #11	Kombination population og lægemidler
#13	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#14	("conference abstract" or review):pt or (abstract or review):ti	
#15	NCT*:au	
#16	#13 or #14 or #15	
#17	#12 not #16	
#18	(Embase not Pubmed):an	Inklusion af referencer fra Embase
#19	#17 and #18 in Trials	Endelig søgning (begge kliniske spørgsmål)

Ansøger 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 afreporteres 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 estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (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 syntesemetode (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 studierne 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 bemærker, at indikationen for ozanimod omfatter kvinder, som anvender effektiv antikonception, men evt. har graviditetsønske på længere sigt. EMAs EPAR anbefaler, at kvinder anvender effektiv antikonception mindst 3 måneder efter endt behandling med ozanimod. Fagudvalget er bekymret for evt. *rebound* effekt, hvis behandling med ozanimod stoppes grundet graviditetsønske og beder ansøger redegøre for mulighederne for såkaldt "*bridging terapi*", altså behandlingen af kvinder med graviditetsønske, efter ozanimod er seponeret.

Grundet den farmakologiske lighed mellem de to lægemidler ønsker fagudvalget ansøgers overvejelser omkring forventningen til ozanimods langtidsbivirkningsprofil sammenlignet med fingolimods. Helt specifikt er fagudvalget interesseret i at vide, om der eksempelvis er farmakodynamiske eller -kinetiske egenskaber ved ozanimod, der gør, at sjældne, alvorlige bivirkninger ved fingolimod ikke forventes at forekomme ved behandling med ozanimod.

8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af ozanimod tage stilling til, hvor det foreløbig kan placeres i Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose.

9 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Version 4. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2016. Dok.nr. 266306.
2. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvaesenet [internet]. 2016. 33 sider. Tilgængelig fra: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/~-/media/0A020E7F600F4614BC4BE8E06022A9E7.as hx>
3. Magyari M. Scleroseregisteret 2020. 2020.
4. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. 2019;
5. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* [internet]. 2001;50(1):121–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456302>
8. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* [internet]. 2005;58(6):840–6. Tilgængelig fra: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71229691>
9. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. 2010;69–72.
10. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, Larocca N, Hudson LD. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. 2017;721–33.
11. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
12. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* [internet]. 1995;4(3):187–206. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613530>
13. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res* [internet]. 2016;25(12):3119–27. Tilgængelig fra: http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0962-9343%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18b&AN=611051250%0Ahttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs11136-016-1347-x&issn=0962-9343&isbn=&volu
14. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
15. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* [internet]. 2017; Tilgængelig fra:

<http://link.springer.com/10.1007/s40263-017-0444-x>

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 og udpeget af 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 Romme 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	4. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.