



Metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019_040 Siponimod til behandling
av sekundær progressiv multippel
sklerose (SPMS)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

16-09-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før nye metodar blir tatt i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene i systemet «Nye Metoder», som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einsskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld ei systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar og ressursallokering. Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og alvorsgrad. Her blir relativt effekt og meirkostnad, samanlikna med relevant komparator, vurdert. Vanlegvis blir ein kostnad-effektbrøk utrekna.

I nokre saker blir det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til ei oppsummering av effekt og sikkerheit. Dersom det er nødvendig blir rapporten frå Statens legemiddelverk supplert med eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp RHF, divisjon legemiddel.

Saman med andre europeiske land deltar Norge i eit felles europeisk samarbeid for metodevurdering av legemiddel, European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). I saker kor EUnetHTA har greidd ut relativ effekt av eit legemiddel samanlikna med komparatorar som er aktuelle i norsk klinisk praksis, vil Legemiddelverket kunne legge EUnetHTAs rapport til grunn for metodevurderinga.

Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, hente inn tilleggsopplysningar og gje rettleiing til legemiddelfirma.

Legemiddelverket vurderer ikkje nytte-risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette kan finnast hos EMA.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte avgjerder om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å ta ei avgjerd i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, men rapporten frå Legemiddelverket er ein del av grunnlaget til Beslutningsforum når dei gjer ei samla vurdering av prioriteringskriteria.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Metodevurdering av legemiddelet Mayzent (siponimod). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerheit ved bruk av Mayzent i tråd med bestilling ID2019_040 Siponimod til behandling av sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), og godkjend preparatomtale.

Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. EUnetHTA har utgreia relativ effekt av siponimod mot aktuelle komparatorar og Legemiddelverket har vurdert relevansen av analysane til EUnetHTA opp mot norsk klinisk praksis. Denne metodevurderinga baserer seg i all hovudsak på EUnetHTA si utgreiing ([PTHA08](#)), som skal sest som ein integrert del av vår rapport.

Bakgrunn

Multipel sklerose (MS) er ein kronisk nevrologisk sjukdom som vanlegvis debuterer omkring 30-års alder. Sjukdommen artar seg ofte med tilbakevendande nevrologiske symptom som skuldast inflammatorisk aktiv sjukdom, også kjent som attack. I tidleg fase av sjukdommen går ofte symptoma fullstendig tilbake, men etter kvart utviklar mange pasientar eit sekundært, kronisk progressivt forløp (sekundær progressiv MS, SPMS). Pasientar som utviklar SPMS får ofte stilt diagnosen i ettertid, basert på aukande grad av funksjonssvikt. Utviklinga av SPMS blir klassifisert som «aktiv» eller «non-aktiv» utifrå om det førekjem aktiv inflammatorisk sjukdom eller ikkje. Denne metodevurderinga omhandlar Mayzent til behandling av «aktiv» SPMS jamfør indikasjonen til legemiddelet. Den generelle kliniske effekten av Mayzent ved behandling av SPMS er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve.

Behandling av SPMS i norsk klinisk praksis

«Nasjonale fagleg retningslinje for diagnostikk, attack- og sjukdomsmodulerande behandling av multipel sklerose» gir anbefalingar for langvarig sjukdomsmodulerande behandling til pasientar med MS. Dei ulike sjukdomsmodulerande legemidla som blir brukt til å behandle MS i Noreg inngår i ei anbudsordning frå Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemiddel (LIS). Jamfør «Helseforetakenes avtaler for immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemidler til behandling av MS» kan glatirameracetat, interferon beta (INFB), alemtuzumab, dimetylfumarat, cladribin, rituksimab og teriflunomid brukast ved behandling av MS. Sjukdomsmodulerande behandling som blir sett i gang ved RRMS blir i stor grad vidareført ved utvikling av SPMS og dei nemnde legemidla kan derfor vere aktuelle som komparatorar. Av dei aktuelle legemidla er det berre INFB-1b som har spesifikk indikasjon til behandling av SPMS.

Dokumentasjon av relativ effekt og sikkerheit

Effekt og sikkerheit av Mayzent blei undersøkt i ein randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert fase-3-studie, EXPAND. Sidan det ikkje er gjort direkte samanliknande studiar mellom Mayzent og aktuelle komparatorar, baserer vurderinga seg på indirekte samanlikningar mellom EXPAND-studien og tre andre randomiserte, dobbeltblinda, placebokontrollerte studiar. Resultata frå samanlikningane viser at det ikkje er statistisk signifikante forskjellar i sjukdomsprogresjon hos pasientar med «aktiv» SPMS som får behandling med Mayzent samanlikna med pasientar behandla med INFB-1a eller INFB-1b, men det er stor usikkerheit knytt til resultata. For andre sentrale effektmål, mellom anna MS-symptom, mortalitet og livskvalitet, er det ikkje data tilgjengeleg til å vurdere om det er forskjell mellom behandlingane. I prosjektramma til EUnetHTA si utgreining var det planlagt samanlikningar med fleire andre relevante

komparatorar, mellom anna cladribin og rituksimab, men desse kunne ikkje gjennomførast grunna manglande datagrunnlag.

Sjølv om det var det noko meir biverknader hos pasientane som fekk Mayzent samanlikna med dei som fekk placebo i EXPAND-studien, meiner EUnetHTA at det ikkje er nokon spesifikk grunn til bekymring kring biverknadsprofilen til legemiddelet. Mayzent blir metabolisert av eit leverenzym, CYP2C9, og personar med låg aktivitet av dette enzymet kan mellom anna ha auka risiko for biverknader. Det er derfor nødvendig å ta ein gentest før ein kan starte behandling med Mayzent.

Alvorsgrad og helsetap

Sekundær progressiv multippel sklerose er ein svært alvorleg sjukdom med høg sjukelegheit. Legemiddelverket har utført ei forenkla metodevurdering og har derfor ikkje gjort utrekningar av alvorsgrad.

Avsluttande merknader

Med bakgrunn i innsendt dokumentasjon frå Novartis og utgreiinga av relativ effekt frå EUnetHTA, meiner Legemiddelverket at nytten av behandling med Mayzent ikkje kan ventast å vere større enn nytten av INFB-1b til pasientar med «aktiv» SPMS. Mayzent skal berre nyttast mens sjukdommen fortsatt er aktiv, og på det tidspunktet står pasientane allereie på behandling som er starta tidlegare i forløpet av sjukdommen. Innspel frå klinikarar tilseier derfor at andre legemiddel enn INFB-1b kan vere aktuelle som komparatorar ved SPMS. Det er likevel ikkje vanleg å *bytte til* desse når MS går over i ein sekundær, progressiv fase. Desse legemidla nyttast i staden for å *unngå* utvikling av SPMS, og behandlinga held gjerne fram vidare så lenge pasientane har «aktiv» SPMS. EUnetHTA har forsøkt å vurdere relativ effekt av Mayzent mot ulike komparatorar, men det var ikkje mogeleg å samanlikne Mayzent mot andre aktuelle komparatorar enn INFB-1b.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 SEKUNDÆR PROGRESSIV MULTIPPEL SKLEROSE	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORSGRAD	9
1.4 BEHANDLING AV SPMS.....	9
1.4.1 <i>Behandling med siponimod</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av siponimod i behandlingstilbudet</i>	11
1.4.4 <i>Komparator</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR	13
2.2 INDIREKTE SAMANLIKNINGAR.....	14
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJON	16
3.2 INTERVENSJON	17
3.3 KOMPARATOR.....	17
3.4 UTFALLSMÅL	18
3.4.1 <i>Effekt</i>	18
3.4.2 <i>Biverknader</i>	19
4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	20
REFERANSAR	21
VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	23

LOGG

Bestillings-ID:	2019_040
Ordlyd i bestilling:	Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for siponimod til behandling av sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS).
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS
Preparat:	Mayzent
Virkestoff:	Siponimod
Indikasjon:	Behandling av voksne pasienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sykdom påvist av tilbakefall eller bildediagnostiske funn som viser inflammatorisk aktivitet
ATC-nr:	L0AA42
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29.04.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26.05.2020
Klinikarar kontakta første gang	07.08.2020
LIS kontakta første gang av Legemiddelverket.	04.08.2020
Rapport ferdigstilt:	16.09.2020
Saksbehandlingstid:	113 dagar
Saksutreiingar	Gudrun Seeberg Boge David Mwaura
Kliniske ekspertar:	Kjell-Morten Myhr, overlege, professor, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus Elisabeth Gulowsen Celius, professor, dr.med., Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus
Kliniske ekspertar har bidrege med avklaringar av sentrale føresetnader (m.a. samanliknande behandling, pasientgrunnlag og relevans av studiedata for norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarleg for innhaldet i rapporten. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i noko konsensusprosess eller hatt nokon «peer-review» funksjon.	

ORDLISTE

ARR	Annual response rate/ årleg responsrate
APT	Absolutt prognosetap
CDP	Confirmed disability progression /stadfesta sjukdomsprogresjon
EMA	European Medicines Agency/det europeiske legemiddelbyrået
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
INFB	Interferon beta
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MR	Magnetisk resonans
MS	Multipel sklerose
MT	Marknadsføringsløyve
OS	Totaloverleving
PFS	Progresjonsfri overleving
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RRMS	Relapserande-remitterande multipel sklerose
S1P	Sfingosin-1-fosfat-reseptormodulator
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Bestillerforum RHF bestilte 25.03.2019 ei hurtig metodevurdering (ID2019_040) av Mayzent (siponimod) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS). Siponimod er indikert til behandling av pasientar med SPMS med aktiv sjukdom påvist av tilbakefall eller bildediagnostiske funn som viser inflammatorisk aktivitet og fekk utferda marknadsføringsløyve (MT) frå EMA 13. januar 2020.

Legemiddelverket har i denne metodevurderinga vurdert relativ effekt og sikkerheit ved bruk av Mayzent i tråd med bestillinga og godkjend preparatomtale. EUnetHTA har utgreia relativ effekt av siponimod mot aktuelle komparatorar basert på dokumentasjon innsendt av Novartis. Basert på innspel frå klinikarar meiner Legemiddelverket at EUnetHTA har utgreia komparatorar som i all hovudsak er relevante for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket legg derfor EUnetHTA sine analyser og vurderingar til grunn for metodevurderinga. Av dette følger det at Legemiddelverket ikkje har gjort ytterlegare vurderingar av innsendt dokumentasjon frå Novartis. Rapporten til EUnetHTA ([PTHA08](#)) skal sest som ein integrert del av denne metodevurderinga.

1.2 SEKUNDÆR PROGRESSIV MULTIPPEL SKLEROSE

Multipel sklerose (MS) er ein kronisk, immunmediert nevrologisk sjukdom kjenneteikna av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sjukdommen kjem til uttrykk som ei rekke ulike nevrologiske symptom som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet. Årsaksbiletet er ikkje fullt ut kjend, men ein antar at MS blir utvikla som en uvanleg respons på ein eller fleire miljøfaktorar hos personar som er arveleg predisponert. Sjukdommen debuterer vanlegvis omkring 30-års alder og oppstår oftare hos kvinner enn hos menn (1).

Multipel sklerose blir delt inn etter korleis sjukdommen artar seg i primær progressiv multippel sklerose (PPMS) og attakkeprega multippel sklerose (relapserande-remitterande MS, RRMS). Relapserande-remitterande MS utgjer om lag 80-85 % av tilfella og blir karakterisert av tilbakevendande inflammatorisk aktiv sjukdom, attakk, som viser seg som nye nevrologiske symptom eller forverring av eksisterande symptom. I tidleg fase av sjukdommen går ofte symptomata fullstendig tilbake (remisjon), men ved gjentatte attakk er remisjonen vanlegvis ufullstendig. Ein stor del av pasientane med RRMS vil etter gjennomsnittleg 15-20 år utvikle eit sekundært, kronisk progressivt forløp - sekundær progressiv MS (SPMS). Pasientar som utviklar SPMS får ofte stilt diagnosen i ettertid, basert på at ein har utvikla aukande grad av funksjonssvikt over tid. I tidleg fase av SPMS kan pasientane oppleve attakk, men desse forsvinner ofte heilt i ein seinare fase. Utviklinga av SPMS blir også klassifisert som «aktiv» eller «non-aktiv» utifrå om det førekjem aktiv inflammatorisk sjukdom (teikn på attakk eller nye lesjonar ved MR-undersøking) (2). I samband med denne metodevurderinga blir «aktiv» SPMS definert som tilbakefall eller bildediagnostiske funn som viser inflammatorisk aktivitet, jamfør indikasjonen til siponimod.

Det andre hovudforløpet av MS, PPMS, gjeld ei mindre gruppe pasientar (ca. 15-20 %). Ved PPMS vil symptomata auke gradvis heilt frå starten, men i hovudsak utan attakk og remisjon (1, 2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Prevalensen av MS i Noreg er tidlegare estimert til om lag 200 tilfelle per 100.000 innbyggjarar (3), og ein reknar med at mellom 500 og 550 personar får diagnosen årleg. MS-forbundet opplyser at det truleg lev over 12000 personar i Noreg med MS i dag (4). Novartis har lagt tall frå det svenske MS-registeret, som inkluderer data på om lag 80 % av svenske MS-pasientar, til grunn for å berekne talet på pasientar med SPMS som kan vere aktuelle for behandling med siponimod i Noreg. Av svenske MS-pasientar var 28 % diagnostisert med SPMS og 22 % av desse fekk sjukdomsmodulerande behandling. Ved å generalisere desse føresetnadene til ein norsk MS-populasjon, meiner Novartis at 677 pasientar kan ha «aktiv» SPMS, men at ikkje alle desse vil vere aktuelle for behandling med siponimod. Legemiddelverket vil påpeike at det er usikkerheit knytt til om pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med siponimod vil avgrensast til pasientar som i dag har ein SPMS-diagnose og mottar anna sjukdomsmodulerande behandling. Klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med trekk dessutan fram at det blir gjort lite MR-undersøkingar hos pasientar som har utvikla SPMS og følgeleg vil ofte ikkje aktiv sjukdom bli oppdaga. Dersom det kjem eit tilgjengeleg behandlingalternativ, vil tettare oppfølging kunne føre til at ein i større grad oppdagar pasientar med «aktiv» SPMS, med påfølgjande konsekvensar for pasienttalet. Det er dessutan gjort fleire norske tverrsnittstudiar som indikerer at førekomsten av SPMS kan vere 30-35 % (5-7), altså noko høgare enn tala Novartis har lagt til grunn. Legemiddelverket har ikkje gjort egne berekningar av pasienttal, men grunna faktorane over er det truleg at Novartis sine pasientestimat er konservative.

1.3 ALVORSGRAD

Sekundær progressiv multippel sklerose er ein svært alvorleg sjukdom med høg sjukelegheit. Legemiddelverket har utført ei forenkla metodevurdering og har derfor ikkje gjort tentative utrekningar av alvorsgrad ved sjukdommen.

1.4 BEHANDLING AV SPMS

1.4.1 Behandling med siponimod

- Indikasjon
Behandling av vaksne med SPMS med aktiv sjukdom påvist av tilbakefall eller bildediagnostiske funn som viser inflammatorisk aktivitet.
- Verknadsmekanisme
Siponimod er ein sfigosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator. Ved å fungere som ein funksjonell antagonist på S1P1-reseptorar på lymfocytar, hindrar siponimod at lymfocyttane forlét lymfeknutar. Dette reduserer resirkuleringa av T-celler inn i sentralnervesystemet og gjer at den sentrale inflammasjonen blir avgrensa.
- Dosering
Behandlinga starter med 0,25 mg éin gang dagleg på dag 1 og 2, følgd av ein dose på 0,5 mg éin gang dagleg på dag 3, 0,75 mg éin gang dagleg på dag 4 og 1,25 mg éin gang dagleg på dag 5, for å

oppnå pasienten sin vedlikehaldsdose på 2 mg av siponimod på dag 6. Hos pasientar med genotype CYP2C9*2*3 eller -*1*3 er anbefalt vedlikehaldsdose 1 mg éin gang dagleg (4 x 0,25 mg) og pasientar med genotype CYP2C9*3*3 bør ikkje bruke siponimod. Pasientar må derfor genotypast for CYP2C9 før behandling kan startast.

- Biverknader

De hyppigaste biverknadene er hovudverk (15 %) og hypertensjon (12,6 %).

Sjå preparatomtalen for siponimod for ytterlegare detaljar (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis

«Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attakk- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose» frå Helsedirektoratet, sist revidert i 2017 (2), gir anbefalingar om behandling av MS. Pasientar med RRMS som nyleg har hatt attakk eller har fått påvist aktiv sjukdom ved MR-undersøking skal ha tilbod om langvarig sjukdomsmodulerende behandling. Ei individuell nytte- og risikovurdering, som mellom anna tar omsyn til grad av sjukdomsaktivitet, blir lagt til grunn ved val av legemiddel. Dersom pasienten får sjukdomsgjennombrot mens han eller ho står på behandling, tilrår retningslinjene byte til eit legemiddel som kan ventast å ha betre effekt.

Dei nasjonale faglege retningslinjene anbefaler at ein held fram med sjukdomsmodulerende behandling ved RRMS dersom pasienten har tilsynelatande langsam sekundær progresjon utan kliniske attakk. Seponering av behandling er berre anbefalt ved langvarig progressiv sjukdom med vesentleg funksjonssvikt over fleire år utan teikn til inflammatorisk sjukdomsaktivitet, eller dersom biverknadene tilseier at seponering er nødvendig (2). I samsvar med retningslinjene poengterer klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med at skillet mellom RRMS og SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i klinisk praksis; målsettinga med MS-behandling er å starte tidleg ut med eit effektivt medikament som ein håper kan hindre utvikling av SPMS. Ein vil fortsette med sjukdomsmodulerende behandling så lenge ein vurderer at det har noko effekt, sjølv om pasienten etter kvart får diagnostisert SPMS.

Dei ulike sjukdomsmodulerende legemidla som blir brukt til å behandle MS i Noreg inngår i ei anbudsordning frå Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemiddel (LIS) (9). I dokumentet «Helseforetakenes avtaler for immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemidler til behandling av MS» i gjeldande avtaleperiode er glatirameracetat og interferonar rangerte i same anbudsgruppe, med glatirameracetat som vinnar av anbodet. Dei andre sjukdomsmodulerende behandlingane som inngår i anbodet og kan brukast ved MS er alemtuzumab, dimetylfumarat, kladribin, rituksimab og teriflunomid. Desse legemidla er ikkje rangerte. Fingolimod er som siponimod ein S1P-reseptormodulator, og blant dei mest nytta legemidla til behandling av MS i Noreg i dag (18 % jf. tal Novartis har henta frå Farmastat). Saman med natalizumab er fingolimod vurdert til å ikkje vere kostnadseffektiv med dagens prisar. Jamfør avgjerd i Beslutningsforum 18.11.2019 er desse legemidla tatt ut av behandlingstilbodet og skal derfor ikkje brukast ved oppstart av ny behandling. Tilsvarende er ikkje okrelizumab innført til behandling av MS i

Norge. Sjå dei publiserte fullstendige metodevurderingane for [MS](#), [PPMS](#) og [RRMS](#) for ytterlegare informasjon og vurdering av kostnadseffektivitet.

1.4.3 Plassering av siponimod i behandlingstilbodet

I både norsk og europeisk klinisk praksis vil sjukdomsmodulerande behandling som blir sett i gang ved RRMS i stor grad bli vidareført ved utvikling av SPMS. Av dei aktuelle legemidla er det berre INFB-1b som har spesifikk indikasjon til behandling av SPMS (10), men grunna avgrensa effekt er legemiddelet lite brukt i norsk klinisk praksis (<1 % av pasientane jf. tal Novartis har henta frå Farmastat). Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner at eit aktuelt behandlingssenario for et legemiddel mot SPMS vil innebere å starte behandling ved diagnosetidspunktet for MS, kor eventuell effekt blir vurdert ut frå talet på pasientar som utviklar SPMS samanlikna med andre behandlingalternativ. Det vil seie at MS-behandlinga rettar seg mot å *unngå* SPMS ved å tilby effektiv sjukdomsmodulerande behandling, ikkje isolert på å behandle inflammatorisk aktivitet i starten på en sekundær progressiv fase av sjukdommen.

1.4.4 Komparator

I innsendt dokumentasjon presenterer Novartis INFB-1b som komparator for siponimod, men poengterer, i tråd med innspela Legemiddelverket har fått frå det kliniske miljøet, at det er usikkerheit knytt til kva som er mest aktuell komparator for siponimod i norsk klinisk praksis. Med grunnlag i norsk behandlingspraksis ved RRMS og SPMS meiner Legemiddelverket i utgangspunktet at alle dei sjukdomsmodulerande behandlingane som blir brukt til behandling av RRMS kan vere relevante å samanlikne med siponimod og at INFB-1b ikkje nødvendigvis er den mest aktuelle komparatoren. Klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt trekk fram at det blir brukt relativt sett mykje potent behandling slik som rituksimab og kladribin i Noreg, og at desse legemidla derfor vil vere aktuelle komparatorar i tillegg til INFB-1b (11, 12). Både rituksimab og kladribin er inkludert i utgreiinga til EUnetHTA. Sjå også avsnitt 1.1 og 1.2, samt tabell 1.1 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» for detaljar (13).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjon for å vise relativ effekt av siponimod mot aktuelle komparatorar baserer seg på EUnetHTA si utgreiing i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» (13). Formålet med utgreiinga var å samanlikne klinisk effekt og sikkerheit av siponimod mot relevante komparatorar i aktuell målpopulasjon. Ramma for prosjektet blei definert på førehand ut frå behova til partane i EUnetHTA-samarbeidet, sjå Tabell 1. Utgangspunktet for utgreiinga er data og analysar innsendt av Novartis.

Informasjon om klinisk effekt og sikkerheit blei henta frå innsendt dokumentasjon med separate rapportar for dokumentasjon av systematiske litteratursøk og indirekte samanlikningar, samt studierapporten frå EXPAND-studien og European Public Assessment Report (EPAR) for siponimod (14, 15). EUnetHTA har validert kvaliteten på innsendte data. Litteratursøket frå Novartis inkluderte randomiserte, kontrollerte studiar (RCTs) for effekt og sikkerheit av sjukdomsmodifiserande behandling ved SPMS. Kvaliteten på studiane som blei identifiserte i litteratursøket blei gradert og risikoen for systematiske feil (bias) vurdert etter førehandsdefinerte kriterier. For detaljar sjå avsnitt 3.1-3.3 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» (13).

Tabell 1. Prosjektramma for «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)»

Skildring	Prosjektramme		
PICO			
Populasjon	Adult patients with SPMS classified as active as evidenced by relapses and/or MRI signs of activity (contrast-enhancing lesions or new and unequivocally enlarging T2 lesions)		
Intervensjon	Siponimod in combination with best supportive care*		
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> - Interferon-β-1a or -β-1b plus best supportive care* - Mitoxantrone plus best supportive care* - Ocrelizumab plus best supportive care* - Natalizumab plus best supportive care* - Fingolimod plus best supportive care* - Cladribine plus best supportive care* - Rituximab plus best supportive care* 		
Utfallsmål	Klinisk effekt	Gradering^b	Relativ viktighet
	Confirmed disability progression at six months ^a	9	Kritisk
	Other measures of disability progression ^a	8	Kritisk
	Symptoms ^a	7	Viktig
	Clinical relapse	7	Viktig
	Mortality	9	Kritisk
	Health-related quality of life (HRQoL)	9	Kritisk
	MRI-measured inflammatory disease activity and burden	5	Viktig
	No evidence of disease activity	5	Viktig
	Sikkerhet		
	Adverse events ^a	6	Viktig
	Serious adverse events	8	Kritisk
	Adverse events leading to treatment discontinuation	7	Kritisk
	Treatment-related mortality	9	Kritisk
Studiedesign	Randomised controlled trials		

Opplysningane i tabellen er henta frå Tabell 0.1. Scope of the assessment i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» (13).

* Best supportive care (BSC) is defined as symptomatic management through targeted physical therapy and symptomatic pharmacological interventions such as fampridine for gait difficulties and baclofen or tizanidine for spasticity. Disease-modifying therapeutics (DMTs) are excluded from BSC.

^a Outcomes that are related to issues particularly emphasised by patient organisations.

^b According to the GRADE methodology, authors of a drug assessment must, as a first step in a drug assessment process, make a preliminary classification of the importance of the selected outcomes. The outcomes were rated on a 1-9 scale, in which critical outcomes were scored 7-9, important outcomes were scored 4-6, and non-important outcomes were scored 1-3. Each author (from the Authoring Team) scored each outcome separately, and the final score was the arithmetic mean (the average of the set of numerical values as calculated by adding them together and dividing by the number of terms in the set) of the scores assigned by three authors. Authors also took patients' perspectives expressed during the scoping phase into account.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

I litteratursøket identifiserte Novartis 23 randomiserte kliniske studier. Ingen studier var spesifikke for målpopulasjonen, pasienter med «aktiv» SPMS. Fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier var gjennomført i pasienter med SPMS (både «aktiv» og «non-aktiv»), og rapporterte resultat for undergruppa med relapserende sykdom (≈«aktiv» SPMS) for tre sykdomsmodifiserende legemiddel i tillegg til placebo: siponimod (EXPAND (15)), INFB-1a (Nordic SPMS Study (16), SPECTRIMS (17, 18)) og INFB-1b (European Study (19, 20)), sjå Tabell 2. Ytterlegare tre studier (ASCEND (21), North American Study (22) og IMPACT (23)) inkluderte pasienter med SPMS, men mangla informasjon om undergruppa med aktiv sykdom. Desse studiane er derfor ikkje nærare presentert. Studier som ikkje inkluderte pasienter med SPMS blei ekskluderte. Sjå avsnitt 4.1-4.5 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» (13) for detaljar.

Tabell 2. Oversikt over studiar nytta i indirekte samanlikning (Bucher ITC, EUnetHTAs hovudanalyse)

Studie	EXPAND (NCT01665144) (15)	Nordic SPMS Study (16)	SPECTRIMS (17, 18)	European study (19, 20)
Design	Randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert fase III-studie	Randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert	Randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert	Randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert fase III-studie
Populasjon (<i>n/N = Pasientar med relapserande SPMS/total stud.pop (%)</i>)	Pasientar (18–60 år) diagnostisert med SPMS, EDSS skår 3,0–6,5, historie med RRMS, dokumentert EDSS-progresjon siste 2 år. <i>n/N=590/1651 (35.7)</i>	Pasientar (18–65 år) diagnostisert med SPMS, EDSS skår <7, historie med RRMS, dokumentert EDSS-progresjon siste 4 år. <i>n/N=217/371 (58.5)</i>	Pasientar (18-55 år) diagnostisert med SPMS, EDSS skår 3,0–6,5, historie med RRMS, dokumentert EDSS-progresjon siste 2 år. <i>n/N=293/618 (47.4)</i>	Pasientar (18-55 år) diagnostisert med SPMS, EDSS skår 3,0–6,5, historie med RRMS, dokumentert EDSS-progresjon siste 2 år. <i>n/N=502/718 (69.9)</i>
Rapporterte subpopulasjonar	Pasientar med og utan tilbakefall 2 føregående år; tal på T1 lesjonar ved grunnlinje, andre	Pasientar med og utan tilbakefall 4 føregående år	Pasientar med og utan tilbakefall 2 føregående år	Pasientar med og utan tilbakefall 2 føregående år
Intervensjon	Siponimod 2 mg p.o. éin gang dagleg	Interferon-β-1a s.c. 22 µg ein gong i veka	Interferon-β-1a s.c. 22 eller 44 µg 3 gonger i veka	Interferon-β-1b s.c. 250 µg annankvar dag
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Utfallsmål rapporterte i relevant subpopulasjon	Tid til CDP-3, tid til CDP-6, tid til 3 mnd. bekrefte forverring på minst 20 % frå grunnlinje i T25FW, endring i T2-lesjonar volum frå grunnlinjenivå	Tid til CDP-6	Tid til CDP-6, ARR	Del av pasientpopulasjon med CDP-3 etter 33 mnd.

Data henta frå EUnetHTA sin rapport og primærpublikasjonane.

Forkortingar: ARR=annualised relapse rate; CDP-3=Confirmed disability progression at 3 months; CDP-6=Confirmed disability progression at 6 months; EDSS=Expanded Disability Status Scale; IE=internasjonale einingar; RRMS=Relapserande-remitterande multipel sklerose; SPMS=Sekundær progressiv multipel sklerose; T25FW= timed 25-foot walk test.

2.2 INDIREKTE SAMANLIKNINGAR

Sidan det ikkje er gjort direkte samanliknande studiar mellom siponimod og aktuelle komparatorar i relevant populasjon, var indirekte samanlikningar («indirect treatment comparisons», ITC) nødvendige for å vurdere den relative effekten av siponimod og komparatorar. Det var ikkje mogeleg å gjennomføre samanlikningar mellom siponimod og okrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribin og rituksimab for aktuell målpopulasjon.

EUnetHTA har brukt studiedesign, pasientkarakteristikkar og talet på tilgjengelege studiar til å vurdere i kor stor grad metodar for indirekte samanlikning er eigna til å estimere relativ effekt i målpopulasjonen. EUnetHTA har også vurdert analysemetodikk som justerer for eventuell ubalanse i pasientkarakteristikkar mellom studiane («matched indirect treatment comparison», MAIC og «simulated treatment comparison», STC), men konkluderte med at det var for lite tilgjengeleg informasjon om grunnlinjekarakteristikkar i undergruppene med relapserande sjukdom i komparatorstudiane til å bruke desse metodane. Ei indirekte samanlikning med bruk av undergruppespesifikk Bucher ITC blei derfor gjennomført; individuelle pasientdata (IPD) frå undergruppa med relapserande SPMS i EXPAND-studien blei brukt til å matche undergrupper og utfallsmålsdefinisjonar i komparatorstudiane. For grunngjeving og diskusjon angåande val av analysemetodikk, sjå avsnitt 3.4 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» (13).

I dokumentasjonen Novartis har sendt inn til Legemiddelverket er ei indirekte samanlikning (MAIC) mellom siponimod og INFB-1b, basert på EXPAND-studien og North American-studien, i ein «global» studiepopulasjon som inkluderer både «aktiv» og «non-aktiv» SPMS, presentert som base-case.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Det er generelt utført få relevante randomiserte, kontrollerte studiar for sjukdomsmodifiserande behandling av pasientar med SPMS. Kvaliteten på innsamla data er vurdert som svært låg for studiane som inngår i den indirekte samanlikninga:

- Risikoen for systematiske feil grunna ufullstendig maskering (blinding) var uklar i alle studiane. Dette skuldast mellom anna
 - avvik frå maskeringsprosedyrar (EXPAND-studien)
 - at interferonar gir attkjennande biverknader.
- To av studiane («Nordic SPMS Study» og «European Study») blei avslutta tidlegare enn planlagt
- Behandlingsavbrot var vanleg (om lag 40 % av studiepopulasjonen fullførte ikkje behandlinga i EXPAND-studien)

For ytterlegare detaljar om EUnetHTA si vurdering av datakvalitet og bias, sjå avsnitt 4.6 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» (13).

Den indirekte samanlikna som utgjer Novartis sitt base-case til Noreg er også vurdert av EUnetHTA. North American-studien blei ekskludert sidan han ikkje rapporterer resultat for undergruppa med aktiv sjukdom, berre den «globale» SPMS-populasjonen. I innsendt dokumentasjon argumenterer Novartis for at Bucher ITC ikkje er eigna som analysemetode grunna forskjellar i seleksjonskriterier mellom dei inkluderte studiane, men EUnetHTA har vurdert at Novartis si grunngjeving for å heller bruke MAIC som utilstrekkeleg. Resultata frå Novartis sitt base-case er inkludert som ein scenarioanalyse av EUnetHTA (sjå appendix 6, s. 151 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» for vurdering og detaljar (13)).

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det er lite tilgjengeleg informasjon om spesifikke pasientkarakteristikkar for MS-pasientar som har utvikla SPMS i norsk klinisk praksis. Pasientane med SPMS får ofte stilt diagnosen i ettertid, basert på at ein har utvikla aukande grad av funksjonssvikt over tid. Klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med påpeiker derfor at skillet mellom pasientar med RRMS mot pasientar med SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i norsk klinisk praksis:

- Ein vil bruke sjukdomsmodulerande behandling så lenge ein vurderer at det har noko effekt for pasienten, sjølv om han eller ho etter kvart får diagnostisert SPMS.
- Utviklinga av SPMS kan i mange tilfelle oppfattast som terapivikt av den sjukdomsmodulerande behandlinga.

Innsendt klinisk dokumentasjon

- Effektivitet og sikkerheit av siponimod og komparatorane INFB-1a og INFB-1b er undersøkt hos pasientar med SPMS (både «aktiv» og «non-aktiv») (Tabell 2)
 - Studiar som ikkje inkluderte pasientar med SPMS eller som ikkje rapporterte resultat for undergruppa med aktiv sjukdom blei ekskluderte.
 - North-American-studien som Novartis bruker i sitt base-case manglar informasjon om undergruppa med aktiv sjukdom.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er klare utfordringar knytt til relevansen av pasientpopulasjonen i dei kliniske studiane for norsk klinisk praksis:

- Målpopulasjonen for denne metodevurderinga er avgrensa ut frå indikasjonen til siponimod, pasientar med «aktiv» SPMS, men relevansen av denne spesifikke pasientpopulasjonen for behandling av SPMS i klinisk praksis er usikker.
 - Klinikarar meiner at målet ved ei behandling mot SPMS bør vere å forsinke utviklinga av SPMS. Følgeleg meiner dei at eit meir aktuelt behandlingssenario for eit legemiddel mot SPMS vil vere å starte behandling ved diagnosetidspunktet for MS.
- Studiane som blei identifiserte i litteratursøket inkluderte både «aktiv» og «non-aktiv» SPMS, og studiepopulasjonane er derfor breiare enn målpopulasjonen for denne metodevurderinga.
- Ingen av komparatorstudiane spesifiserte ei «aktiv» SPMS-gruppe, men data for gruppa med relapserande SPMS var tilgjengeleg.
 - Relapserande SPMS er vurdert som eit høveleg surrogat for «aktiv» SPMS.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

- Informasjon om grunnlinjekarakteristikkar var ikkje tilgjengeleg for den «aktive» SPMS-undergruppa i komparatorstudiane og derfor ikkje mogeleg å samanlikne.
- Ei indirekte samanlikning mellom siponimod og INFB basert på undergruppa med relapserande SPMS slik EUnetHTA har gjort er meir representativ for målpopulasjonen for denne metodevurderinga enn indirekte samanlikningar basert på ein «global» populasjon. Gitt poenga over er relevansen for norsk klinisk praksis likevel usikker.

På grunn av utfordringane skildra i dette avsnittet har ikkje Legemiddelverket gjort ytterlegare samanlikningar av pasientkarakteristikkane til norske pasientar med SPMS mot pasientpopulasjonane i dei kliniske studiane.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Bruk av siponimod i norsk klinisk praksis er venta å følge anbefalingane i preparatomtalen til Mayzent (8). Siponimod skal opptitrerast den første veka før pasientane får ein fast vedlikehaldsdose på 2 mg (sjå avsnitt 1.4.1). Pasientar med genotype CYP2C9*2*3 eller -*1*3 er anbefalt ein lågare vedlikehaldsdose (1 mg) og pasientar med genotype CYP2C9*3*3 bør ikkje bruke siponimod. Det er derfor nødvendig å genotype for CYP2C9 før behandling kan startast.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I EXPAND-studien er siponimod dosert i tråd med preparatomtalen. Pasientar med genotype CYP2C9*3*3 var ekskluderte frå studien.

Legemiddelverkets vurdering

Det er samsvar mellom doseringa nytta i EXPAND-studien og preparatomtalen. Genotyping for CYP2C9 kan gjennomførast ved fleire norske sjukehus, men Legemiddelverket har ikkje undersøkt kor tilgjengelege analysane er. EMA har i utferding av marknadsføringsløyve gjort ei grundig vurdering av dosering og posologi (14). Legemiddelverket gjer ingen vurderingar utover desse.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

- Sjukdomsmodulerande behandling som blir sett i gang ved RRMS blir i stor grad vidareført ved utvikling av SPMS.
- Sjølv om det berre er INFB-1b som har spesifikk indikasjon til behandling av SPMS, er legemiddelet lite brukt i norsk klinisk praksis.
- Kva legemiddel som skal nyttast til behandling av MS er styrt av gjeldande LIS-anbod.
- Klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner at særleg kladrinin og rituksimab er aktuelle komparatorar i tillegg til INFB sidan desse legemidla er i utstrakt bruk ved RRMS og er aktuelle jamfør gjeldande LIS-anbod.

Innsendt klinisk dokumentasjon

- Interferon beta-1a og interferon beta-1b er komparatorar i studiane som blei identifisert i det systematiske litteratursøket.
- For fleire av dei planlagde samanlikningane blei det ikkje identifisert relevante data.
 - Det var ikkje mogeleg å gjennomføre samanlikningar mellom siponimod og okrelizumab, natalizumab, fingolimod, kladribin og rituksimab for aktuell målpopulasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket støtter seg til den kliniske vurderinga av kladribin og rituksimab som særleg aktuelle komparatorar for siponimod i tillegg til INFB-1b. Både kladribin og rituksimab er inkluderte i utgreiinga til EUnetHTA, men grunna mangel på relevante studiar var det ikkje mogeleg å vurdere relativ effekt av siponimod og desse komparatorane. Av dette følger det at det ikkje er mogeleg å vurdere relativ effekt av siponimod mot dei meist aktuelle samanlikningsalternativa i norsk klinisk praksis. Sjå avsnitt 1.1 og 1.2, samt tabell 1.1 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» for detaljar om komparatorar (13).

3.4 UTFALLSMÅL

EUnetHTA si vurdering av relevansen av utfallsmåla for studiane er gitt i Tabell 1.

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sjukdomsprogresjon vurdert ved «Confirmed disability progression» (CDP) etter tre (CDP-3) eller seks månader (CDP-6) og mål for årlege tilbakefall («annual relapse rate», ARR) var dei einaste utfallsmåla for effekt som let seg samanlikne mellom studiane inkludert i den indirekte samanlikninga til EUnetHTA. I analysane frå EUnetHTA er både INFB-1a og -1b inkludert, men det er berre sistnemnde virkestoff som er aktuell komparator i norsk klinisk praksis. For samanlikninga mellom siponimod og INFB-1b var berre resultat for CDP-3 tilgjengeleg (sjå Tabell 2). Det var ikkje mogeleg å samanlikne andre mål for sjukdomsprogresjon, MS-symptom, mortalitet, helserelatert livskvalitet eller MR-måla inflammatorisk aktivitet mellom studiane.

Resultata frå den indirekte samanlikninga (Bucher ITC) av siponimod mot INFB-1b:

- Samanlikna med interferon- β -1b 250 μ g s.c. kvar andre dag (European Study) var det ingen statistisk signifikant forskjell i delen av pasientpopulasjonen med CDP-3 hendingar (hazard ratio mot relativ risiko 0,81; 95 % CI 0,57-1,15)

Sjå avsnitt 4.8 i «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)» for ytterlegare detaljar (13).

Legemiddelverkets vurdering

Vurderinga av den relative effekten av siponimod til behandling av pasientar med «aktiv» SPMS baserer seg på estimat frå indirekte samanlikningar. Indirekte samanlikningar er generelt meir usikre enn resultat frå direkte samanliknande studiar, og sidan ingen av komparatorstudiane hadde planlagde analysar for undergruppa med «aktiv» SPMS, er resultata baserte på post hoc-analysar. Post hoc-analysar har ikkje

blitt tatt omsyn til i styrkeberekningane for studiane. Det er derfor større usikkerheit knytt til resultat frå post hoc-analysar enn førehandsplanlagde analysar. I tillegg til desse faktorane er det fleire svakheiter knytt til datagrunnlaget for analysane, slik vi har oppsummert i avsnitt 2.2. Resultata frå dei indirekte samanlikningane viser at det ikkje er signifikant forskjell i sjukdomsprogresjon mellom siponimod og INFB-1b. For dei fleste utfallsmål var det ikkje mogeleg å etablere estimat for relativ effekt.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det blei ikkje identifisert resultat for utfallsmåla knytt til sikkerheit for målpopulasjonen med «aktiv» SPMS. Grunna mangelen på sikkerheitsdata for populasjonen med «aktiv» SPMS i komparatorstudiane blei det gjort ei naiv indirekte samanlikning av sikkerheitsaspekt for den breiare «globale» populasjonen.

- Samanlikning av siponimod og placebo i den «globale» SPMS-populasjonen (EXPAND-studien)
 - Biverknader var vanlegare hos pasientane som fekk siponimod enn hos dei som fekk placebo (88,7 % mot 81,5 %).
 - Same gjaldt alvorlege biverknader (17,9 % mot 15,2 %).
 - Fleire av pasientane som fekk siponimod avslutta behandlinga permanent enn av pasientane som fekk placebo (7,6 % mot 5,1 %)
 - Biverknader av spesiell interesse som blei rapportert oftare hos pasientane som fekk siponimod enn dei som fekk placebo var herpesreakivering (2,2 % mot 0,7 %), lymfopeni (1,6 % mot 0 %), makulært ødem (1,7 % mot 0,2 %) og auke i levertransaminasar (1,4 % mot 0,6 %).
 - Siponimod blir hovudsakeleg metabolisert via CYP2C9 og pasientar med lågare enzymaktivitet (genotype CYP2C9*2*3, CYP2C9*1*3 eller CYP2C9*3*3) har høgare risiko for biverknader.

Sjå avsnitt 4.8 i [«PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease»](#) og preparatomtalen til Mayzent for ytterlegare detaljar (8, 13).

Legemiddelverkets vurdering

EUnetHTA meiner at det ikkje er nokon spesifikk grunn til bekymring kring biverknadsprofilen til siponimod. Legemiddelverket har ikkje gjort egne vurderingar.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har i denne metodevurderinga vurdert relativ effekt og sikkerheit ved siponimod til behandling av SPMS. Vurderinga baserer seg på EUnetHTA si utgreiing «[PTJA08 - Siponimod for SPMS with active disease](#)». Legemiddelverket meiner at innsendt dokumentasjon ikkje gir grunnlag for å berekne nytten av behandling med siponimod i norsk klinisk praksis. Dette skuldast mellom anna at:

- Det er uklart kva som er relevant pasientpopulasjon for behandling med siponimod.
 - Mens SPMS ofte blir diagnostisert i ettertid og skillet mellom RRMS og SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i norsk klinisk praksis, er effekten av siponimod berre undersøkt hos pasientar som *har* utvikla SPMS, og indikasjon avgrensa til bruk hos pasientar med aktiv sjukdom. Det er derfor usikkert om denne pasientgruppa, «aktiv» SPMS, er representativ for pasientpopulasjonen det vil vere aktuelt å behandle.
- Det er uklart kva som er riktig komparator for siponimod.
 - Interferon- β -1b er einaste legemiddel på den norske marknaden i dag med spesifikk indikasjon til behandling av SPMS, men har avgrensa effekt og er lite brukt.
 - Sjukdomsmodulerande behandling som nyttast ved RRMS blir i klinisk praksis også brukt ved «aktiv» SPMS.
 - Særleg kladribin og rituksimab er aktuelle komparatorar sidan desse legemidla er i utstrakt bruk i Noreg.
 - Innsendt dokumentasjon gir ikkje grunnlag for å vurdere om pasientar som i dag blir behandla med desse legemidla vil ha nytte av å skifte til siponimod.
- Det er ikkje vist at behandling med siponimod har betre effekt enn behandling med INFB-1b.
 - Vurderinga av relativ effekt baserer seg på ei indirekte samanlikning av utfallsmål for sjukdomsprogresjon.
 - Grunna låg kvalitet på datagrunnlaget er resultatata vurdert som svært usikre.
 - Det var ikkje mogeleg å samanlikne relativ effekt i andre sentrale utfallsmål og den kliniske relevansen er derfor usikker.
- Det var ikkje mogeleg å vurdere relativ effekt av siponimod mot andre komparatorar enn INFB-1b.
 - Det er generelt utført få relevante randomiserte, kontrollerte studiar for sjukdomsmodifiserande behandling av pasientar med SPMS.

Statens legemiddelverk, 16-09-2020

Elisabeth Bryn
einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
David Mwaura
saksuttreiarar

REFERANSAR

1. Norsk legemiddelhåndbok. T6.5.1 Multippel sklerose (MS) 2016 [updated 06.03.2018. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T6.5.1/Multippel sklerose](https://www.legemiddelhandboka.no/T6.5.1/Multippel_sklerose).
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje multippel sklerose 2017 [updated 30.05.2017. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose>.
3. Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF, Celius EG. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler*. 2014;20(13):1780-2.
4. Multippel sklerose forbundet. Statistikk om MS 2018 [Available from: <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/statistikk-om-ms>.
5. Bøe Lunde HM, Telstad W, Grytten N, Kyte L, Aarseth J, Myhr KM, et al. Employment among patients with multiple sclerosis-a population study. *PLoS one*. 2014;9(7):e103317.
6. Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, Midgard R. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011;124(4):250-7.
7. Simonsen CS, Edland A, Berg-Hansen P, Celius EG. High prevalence and increasing incidence of multiple sclerosis in the Norwegian county of Buskerud. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;135(4):412-8.
8. European Medicines Agency. Preparatomtale Mayzent (siponimod) 2020 [updated 13.01.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_no.pdf.
9. Sykehusinnkjøp HF dl. Helseforetakenes avtaler for immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemidler til behandling av MS 2020 [updated 05.05.2020. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20MS%20legemider%202020.pdf>.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale Betaferon 1995 [updated 31.01.2006. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_no.pdf.
11. Alshamrani F, Alnajashi H, Almuaigel MF. Efficacy and Safety of Intravenous Cladribine in Patients with Rapidly Evolving or Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2020;12(2):e6995.
12. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(3):274-81.
13. European Network for Health Technology Assessment. Siponimod for the treatment of adult patients with SPMS with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity 2020 [updated 03.03.2020. Available from: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf>.
14. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Mayzent (siponimod) 2019 [updated 14.11.2019. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf.

15. 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.
16. Andersen O, Elovaara I, Farkkila 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.
17. Li DK, Zhao GJ, Paty DW, University of British Columbia MSMRIARGTSSG. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology*. 2001;56(11):1505-13.
18. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-504.
19. Kappos L, European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *The Lancet*. 1998;352(9139):1491-7.
20. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 2001;57(11):1969-75.
21. 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. *The Lancet Neurology*. 2018;17(5):405-15.
22. 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.
23. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. 2002;59(5):679-87.

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
