

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til recidiverende multipel sklerose

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC-kode	L04AA36
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 molekylet på B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
EMA-indikation	Ocrevus er indiceret til behandling af voksne patienter med atakvis multipel sklerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller ved radiologiske fund
Godkendelsesdato	30.05.2018
Offentliggørelsesdato	30.05.2018
Dokumentnummer	20880
Versionsnummer	1.1
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at ocrelizumab til patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive.

Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative.

Lille klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinerådet 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.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DMT:	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D:	Euroqol 5 dimensioner (instrument til måling af livskvalitet)
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
JCV:	<i>John Cunningham Virus</i>
MCS:	<i>Mental Component Score</i> (del af SF-36)
MR:	Magnetisk resonans-skanning
NEDA:	<i>No Evidence of Disease Activity</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PCS:	<i>Physical Component Score</i> (del af SF-36)
PPMS:	Primær Progressiv Multipel Sklerose
PML:	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RMS:	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS:	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious Adverse Events</i>)
SF-36:	<i>Short Form 36</i> , instrument til måling af livskvalitet
SPMS:	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	10
6	Klinisk merværdi	11
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?.....	11
6.1.1	Gennemgang af studier	11
6.1.2	Resultater og vurdering	14
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
6.1.4	Narrativ analyse og netværksmetanalyse	17
6.1.5	Konklusion for klinisk spørgsmål 1	17
6.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?.....	18
6.2.1	Gennemgang af studier	18
6.2.2	Resultater og vurdering	20
6.2.3	Evidensens kvalitet	22
6.2.4	Netværksmetanalyse	22
6.2.5	Konklusion for klinisk spørgsmål 2	23
6.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?	23
6.3.1	Gennemgang af studier	23
6.3.2	Resultater og vurdering	25
6.3.3	Evidensens kvalitet	28
6.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3	29
7	Andre overvejelser	29
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	30
9	Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi	30
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	30
11	Referencer	31
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	33

13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	35
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	35
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til RMS	39

1 Formål

Formålet med fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til recidiverende multipel sklerose (RMS) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om ocrelizumab anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Recidiverende 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, som 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 er i varierende grad præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsforstyrrelser, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer.

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres 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 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [3,4].

Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTs)). De nuværende DMTs er overvejende virksomme ved attackvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab, undgå attacker og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet.

I første linje behandles patienter med RMS med interferoner eller syntetiske immunmodulerende lægemidler [5].

Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineres klinisk og radiologisk), eller patienter som stadig har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, kan behandles med andenlinjeparater. Disse lægemidler er vurderet til at have en klinisk betydelig større effekt end førstelinjebehandling [5] men også at medføre

mere alvorlige bivirkninger. I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS anbefales fire lægemidler: natalizumab, fingolimod, daclizumab og alemtuzumab. Daclizumab er for nyligt trukket fra markedet. Lægemidlerne anses for lige effektive, men er prioriteret efter risikoen for alvorlige bivirkninger, hvor og alemtuzumab vurderes at have de sværeste. Natalizumab anbefales til patienter som er John Cunningham-virus (JCV) antistof negative, mens fingolimod anbefales til patienter, som er JCV positive, grundet risikoen for udvikling af progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) under behandling med natalizumab [6]. Ifølge fagudvalget vil patienter som hverken kan behandles med natalizumab eller fingolimod i klinisk praksis oftest tilbydes behandling med alemtuzumab. Medicinrådet har i november 2017 anbefalet cladribin som andenlinjebehandling til patienter med RMS, men da præcis indplacering i behandlingsvejledning endnu ikke er foretaget, benyttes cladribin ikke som komparator i de nedenstående kliniske spørgsmål.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Ocrelizumab er et syntetisk immunmodulerende middel, nærmere betegnet et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 molekylet på B-lymfocytter. Binding af ocrelizumab til cellernes overflade medfører lysering af disse og dermed depletion af B-lymfocytter.

Den initiale dosis er på 300 mg som gives i.v., efterfulgt af en yderligere dosis på 300 mg to uger senere. Efterfølgende doser er på 600 mg og gives hver 6. måned. Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. (eller tilsvarende) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsættende, f.eks. paracetamol.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af fagudvalget. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet 18. december 2017.

Ansøger har foretaget metaanalyser i forbindelse med visse sammenligninger (OPERA I & II for ocrelizumab vs. IFN beta-1a sammenligningen; CARE-MS I & II for alemtuzumab vs. IFN beta-1a sammenligningen. Lægemidlerne sammenlignes med interferon, da denne benyttes som mellemed ved de indirekte sammenligninger) ved anvendelse af "meta package" i statistikprogrammet R.

Ved indirekte sammenligninger har ansøger anvendt 'Bucher metoden'. Buchers indirekte behandlings-sammenligninger er lavet på en Hazard Ratio (HR) skala for effektmålet 'vedvarende sygdomsforværring', på en relativ risiko (RR) skala for 'årlig attackrate' og en Odds Ratio (OR) skala for 'alvorlige uønskede hændelser', 'behandlingsophør grundet bivirkninger' og 'No Evidence of Disease Activity (NEDA)'.

I de tilfælde hvor indirekte sammenligninger ikke er mulige, har ansøger foretaget en narrativ sammenligning.

4 Litteratursøgning

Ansøger har d. 9. februar 2018 gennemført en systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende recidiverende multipel sklerose og ocrelizumab samt natalizumab, fingolimod og

alemtuzumab. Medicinrådets sekretariat vurderer, at søgningen (se ansøgningens appendiks 8.1) har været i overensstemmelse med protokollen.

Ansøger identificerede via søgningen 27 publikationer, hvoraf 12 blev inkluderet i den endelige ansøgning. En af de 12 indgår ikke i fagudvalgets vurdering (se beskrivelsen af studier til klinisk spørgsmål 3 nedenfor). Dermed indgår 11 publikationer i vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandlingen af recidiverende multipel sklerose. Hver publikation og dens relevans for hvert klinisk spørgsmål bliver præsenteret i det følgende.

Klinisk spørgsmål 1:

OPERA I & OPERA II

Hauser et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234 [7]

Data er herudover medtaget fra EMAs EPAR og data on file.

FREEDOMS

Kappos et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401 [8]

Kappos et al. Fingolimod Treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis: results from a phase 3, placebocontrolled study (FREEDOMS). Neurology 2011 ANN poster PD6.002 [9]

FREEDOMS II

Calabresi et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a doubleblind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(6):545-56 [10]

TRANSFORMS

Cohen et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15 [11]

Khatri et al. Fingolimod Treatment Increases the Proportion of Patients Who Are Free from Disease Activity in Multiple Sclerosis Compared to IFN-b1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS) (PD5.006). Neurology 2012; 78 (Suppl 1) PD5.006 AAN [12]

Klinisk spørgsmål 2:

OPERA I & OPERA II

Se klinisk spørgsmål 1.

AFFIRM

Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910 [13]

Rudick et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. Ann Neurol 2007; 62(4): 335 [14]

Havrdova et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 254 [15]

Klinisk spørgsmål 3:

OPERA I & OPERA II

Se klinisk spørgsmål 1.

CARE-MS I

Cohen et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*.2012;380(9856):1819-28 [16]

CARE-MS II

Cohen et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39 [17]

Ikke accepteret studie

Ansøger har identificeret én publikation med data fra CARE-MS I og CARE-MS II, som blev inkluderet i den endelige ansøgning:

CARE-MS I + CARE MS II

Arnold et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 2016;87(14)1464 [18]

Data fra publikationen vedrører radiologiske undersøgelser med magnetisk resonans skanning (MR) i forbindelse med alemtuzumab. Fagudvalget har i protokollen argumenteret for, at de anser effektmål som mindre vigtigt, hvorfor data fra Arnold et al. (2016) ikke indgår i vurderingen af ocrelizumabs kliniske merværdi.

Inkonsistens i litteraturudvælgelsen

Under valideringen af Roche's litteratursøgning identificerede Medicinrådets sekretariat én potentielt relevant publikation, som hverken var inkluderet i den endelige ansøgning eller fremgik af ansøgningens eksklusionsliste.

GOLDEN

Comi et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *Journal of neurology* 2017;264(12):2436-49 [19]

Adspurgt til publikationen forklarede ansøger, at den var sorteret fra inden fuldtekstgennemgang, "da outcome er 18 måneder, mens Medicinrådet har bedt om studier af 2 års varighed. Endvidere er designet open-label, hvilket kun bør anvendes, hvis der ikke findes randomiseret dobbelt-blindet dobbelt-dummy referencer".

Medicinerådets sekretariat bekræfter, at tidshorizonten specificeret i protokollen var to år. Sekretariatet bemærker hertil, at ansøger ikke desto mindre har inkluderet et studie af 12 måneders varighed i ansøgningen (TRANSFORMS: NCT00340834) og et andet studie af cirka 30 måneders varighed (AFFIRM: NCT00027300). Medicinerådets sekretariat understreger vigtigheden af konsistente valg i litteratursøgningen, hvis vurderingen skal ske på et evidensbaseret grundlag. Desuden specificerer den udleverede protokol ikke, at open-label studier bør ekskluderes.

Sekretariatet har gennemgået Comi et al. (2017) og konstaterer, at den indeholder potentielt relevante data, der sammenligner fingolimod med interferon beta-1b på baggrund af data for livskvalitet med fokus på kognitiv funktion målt [19]. Denne artikel medtages ikke.

Fra evidens til kategori. Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Efter ønske fra Medicinerådet har ansøger beregnet RR for alvorlige uønskede hændelser (kritisk effektmål), årlig attackrate (vigtigt effektmål) og behandlingsophør grundet bivirkninger (vigtigt effektmål). Ansøger har analyseret vedvarende sygdomsforværring (kritisk effektmål) som HR, da de inkluderede studier rapporterer effektmålet som HR, der desuden tager hensyn til tidsintervallet. NEDA (vigtigt effektmål) er analyseret ved OR, som ansøger har argumenteret ofte bruges ved positive effektmål som NEDA. Ansøger har argumenteret for, at NEDA som et binært effektmål ofte bliver analyseret med korrektion af kovariater (fx via logistisk regression), hvor OR er et naturligt relativt mål for effekten.

Vurdering af datagrundlag

Samlet set betragtes det indleverede datagrundlag som tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af ocrelizumab til RMS, med følgende bemærkninger:

Der er ikke indleveret data vedrørende livskvalitet for patienter behandlet med fingolimod, hvorfor en statistisk sammenligning på dette effektmål mellem ocrelizumab og fingolimod ikke kan foretages.

Data vedrørende NEDA for patienter behandlet med fingolimod stammer fra et upubliceret abstract. Fagudvalget vurderer, at dette abstract ikke giver tilstrækkeligt grundlag for at vurdere den kliniske merværdi på dette effektmål, hvorfor den betragtes som ikke-dokumenterbar.

Den indsendte narrative sammenligning af ocrelizumab og natalizumab giver ikke tilstrækkelig dokumentation for at tildele ocrelizumab en merværdi kategori på baggrund af evidens, men fagudvalget har foretaget en klinisk vurdering baseret på klinisk erfaring.

For sammenligningen med alemtuzumab var der ikke data til at foretage en sammenligning på det kritiske effektmål vedvarende sygdomsforværring, og der var ikke datagrundlag til at foretage en sammenligning mellem alemtuzumab og ocrelizumab på det vigtige effektmål livskvalitet.

Fagudvalget bemærker, at der ud over de indsendte komparative analyser var vedlagt narrative analyser og reference til en større netværksmetaanalyse udført af Roche. Fagudvalget har, hvor det er relevant, benyttet disse sammenligninger til at supplere de komparative analyser.

6 Klinisk merværdi

6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til patienter med RMS som er JCV positive har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med fingolimod (meget lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Følgende studier indgår i den komparative analyse af klinisk merværdi:

OPERA I (NCT01247324): Et fase III-studie over 96 uger (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 821 patienter blev randomiseret 1:1 til 600 mg ocrelizumab hver 24. uge eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som ITT, undtagen for effektmålet NEDA.

OPERA II (NCT01412333): Et fase III-studie over 96 uger (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 835 patienter blev randomiseret 1:1 til 600 mg ocrelizumab hver 24. uge eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som ITT, undtagen for effektmålet NEDA.

TRANSFORMS (NCT00340834): Et dobbelt-blindet, dobbelt-dummy fase II-studie over 12 måneder fra 2006-2011, hvor 1292 patienter blev randomiseret 1:1:1 til fingolimod (enten 0,5 eller 1,25 mg. oralt én gang dagligt) eller interferon beta-1a, intramuskulært, 30 µg en gang ugentligt. Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter der mindst en dosis efter randomisering. Herved ekskluderede

analysen 6/425 (1,25 mg. fingolimod-gruppen), 2/431 (0,5 mg fingolimod-gruppen) og 4/435 (interferon-gruppen).

Følgende studier indgår i den narrative analyse af klinisk merværdi:

FREEDOMS (NCT00290078): Et dobbelt-blindet fase III-studie over 24 måneder fra 2006-2009, hvor 1272 patienter blev randomiseret 1:1:1 til fingolimod (enten 0,5 eller 1,25 mg. oralt én gang dagligt) eller tilsvarende placebo. Data blev analyseret som ITT.

FREEDOMS II (NCT00355134): Et dobbelt-blindet fase III-studie over 24 måneder fra 2006-2011, hvor 1083 patienter blev randomiseret 1:1:1 til fingolimod (enten 0,5 eller 1,25 mg. oralt én gang dagligt) eller tilsvarende placebo. Data blev analyseret som ITT.

Table 1: Oversigt over effektmål i relevante studier

	OPERA I & II	FREEDOMS	FREEDOMS II	TRANSFORMS
Kritiske effektmål	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Bekræftet funktionsnedsættelse henover 12 uger, der første gang identificeres indenfor de 96 ugers studietid, og hvis bekræftelse kunne ske enten indenfor de 96 uger eller under open label extension-studierne eller safety opfølgingsperioden</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Defineret i henhold til <i>ICH Guidelines for Clinical Safety Data Management, definitions and Standards for Expedited Reporting</i></p>	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Tid til funktionsnedsættelse (1 point ændring i EDSS score eller 0,5 point for patienter med baseline på >5,5) bekræftet efter 3 måneder hvis attack udeblev og med alle EDSS scores målt i løbet af den tid.</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Ikke specificeret i studiet.</p>	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Tid til funktionsnedsættelse (1 point ændring i EDSS score eller 0,5 point for patienter med baseline på >5,0) bekræftet ved 3 måneder.</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Ikke specificeret i studiet.</p>	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Progression af funktionsnedsættelse defineret som et 1-points stigning i EDSS score (eller 0,5 point stigning for patienter med en EDSS baseline på ≥5,5), som blev bekræftet tre måneder senere, hvis attack udeblev.</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Ikke specificeret i studiet.</p>
Vigtigt effektmål	<p>Årlig attackrate: En stigning på >0,5 point EDSS score, 2 point i et EDSS funktionssystem eller 1 point i mindst to EDSS funktionssystemer. Attack skulle være ved >24 timer med fravær af feber og infektion og være efterfulgt af stabil eller forbedret</p>	<p>Årlig attackrate: En stigning på >0,5 point EDSS score, 2 point i et EDSS funktionssystem eller 1 point i mindst to EDSS funktionssystemer.</p>	<p>Årlig attackrate: En stigning på >0,5 point EDSS score, 2 point i et EDSS funktionssystem eller 1 point i mindst to EDSS funktionssystemer.</p>	<p>Årlig attackrate: En stigning på >0,5 point EDSS score, 2 point i et EDSS funktionssystem eller 1 point i mindst to EDSS funktionssystemer. Attack skulle være ved >24 timer med fravær af feber og infektion og være efterfulgt af stabil eller forbedret</p>

	<p>neurologisk tilstand >30 dage.</p> <p>NEDA: Fravær af attacker, vedvarende sygdomsforværring (12 uger), nye/forøgede T2 læsioner og gadolinium-enhancing læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 96. Livskvalitet måles med det fysiske komponent fra SF 36, hvis score går fra 0 til 100, hvor højere scores indikerer bedre fysisk sundhedsrelateret livskvalitet.</p>	<p>NEDA: Fravær af attacker, vedvarende sygdomsforværring (12 uger), nye/forøgede T2 læsioner og gadolinium-enhancing læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: SF-36 ikke målt.</p>	<p>NEDA: Data ikke publiceret.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: SF-36 ikke målt.</p>	<p>neurologisk tilstand >30 dage.</p> <p>NEDA: Fravær af attacker, vedvarende sygdomsforværring (12 uger), nye/forøgede T2 læsioner og gadolinium-enhancing læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: SF-36 ikke målt.</p>
--	---	---	--	--

Populationer

Tabel 2: Oversigt over baseline-karakteristika i relevante studier

	FREEDOMS	FREEDOMS II	OPERA I	OPERA II	TRANSFORMS
<i>Alder, middel (år)</i>	36,6 / 37,2	40,6 / 40,1	37,1 / 36,9	37,2 / 37,4	36,7 / 36,0
<i>Kvinder (%)</i>	69,6 / 71,3	77 / 81	65,9 / 66,2	65,0 / 67,0	65,4 / 67,8
<i>EDDS score ved baseline</i>	2,3 / 2,5	2,4 / 2,4	2,86 / 2,75	2,78 / 2,84	2,24 / 2,19
<i>Gennemsnitlig sygdoms-varighed (år)</i>	8,0 / 8,1	10,4 / 10,6	6,74 / 6,25	6,72 / 6,68	7,5 / 7,4
<i>Tidligere behandling med DMT (%) (inklusiv interferon)</i>	42,6 / 40,4	74 / 73	26,2 / 28,6	27,1 / 24,7	55,2 / 56,3
<i>Tidligere behandling med interferon (%)</i>	-- / --	61 / 59	19,9 / 21,0	19,2 / 18,0	50,8 / 47,6

Baselinekarakteristika er gjort op som intervention/komparator.

FREEDOMS II er en 7-15 år ældre patientgruppe end de andre studier, hvilket kan være en medvirkende forklaring af, at FREEDOMS II patientgruppen i gennemsnit har 2-4 års længere sygdomsvarighed. Herudover er der en markant variation mellem studierne i forhold til antallet af patienter, der tidligere har været behandlet med DMT (fra 24,7 % i OPERA II til 73 % i FREEDOMS II) eller interferon (fra 18,8 % i OPERA II til 61 % i FREEDOMS II). Fagudvalget vurderer, at forskelle i andel af patienter, som tidligere har været behandlet med DMT, kan have indvirkning på resultaterne til fordel for ocrelizumab, da patienterne behandlet med fingolimod kan have mere aktiv sygdom.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor. Analysen udgør udgangspunktet for fagudvalgets vurdering af den klinisk merværdi af ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod.

Vedvarende sygdomsforværring, 12 uger (kritisk)

For effektmålet vedvarende sygdomsforværring fastholdt over 12 uger, er der en absolut effektforskel på 3,15 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for ocrelizumab. Forskellen er således ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Konfidensintervallets grænser for HR på 0,85 [0,46 - 1,55] indikerer ligeledes ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med fingolimod.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Vedvarende sygdomsforværring, 12 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		3,15 procentpoint [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	HR 0,85 [0,46; 1,55]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for vedvarende sygdomsforværring fastholdt over 12 uger vurderer fagudvalget, at ocrelizumab **ingen klinisk merværdi** har overfor fingolimod på dette effektmål. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) (kritisk)

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser, er der en absolut effektforskel på 2,38 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for ocrelizumab. Punktestimatet er dermed mindre end den mindste klinisk

relevante forskel på 3 procentpoint. Konfidensintervallets grænser for den relative risiko på 0,66 [0,36 til 1,21] indikerer ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med fingolimod.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	3 procentpoint		2,38 procentpoint [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR 0,66 [0,36; 1,21]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for alvorlige uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** overfor fingolimod på dette effektmål. Fagudvalget konstaterer at de hyppigst optrædende bivirkninger for ocrelizumab er infusionsreaktioner, som er forholdsvis milde og håndterbare. Fagudvalget bemærker, at EPAR'en fremhæver en måske forøget risiko for brystkræft ved ocrelizumab, men vurderer ikke at incidensen er stor nok til en generel bekymring på baggrund af de tilgængelige data. Ud fra mangeårig klinisk erfaring med både fingolimod og B-celle depleterende lægemidler vurderer fagudvalget, at den statistiske kategorisering er retvisende. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Årlig attackrate (vigtigt)

For effektmålet, årlig attackrate, er der en absolut effektforskel på 0,02 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for fingolimod. Forskellen er således ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 0,1 angreb per patient per år. Grænserne for konfidensintervallet for den relative risiko ratio på 1,10 [0,80 til 1,53] indikerer ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med fingolimod.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Årlig attackrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	0,1 angreb per patient/år		0,02 [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		

	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR 1,10 [0,80; 1,53]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for årlige attackrate vurderer fagudvalget, at ocrelizumab **ingen klinisk merværdi** har overfor fingolimod på dette effektmål. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

NEDA, No Evidence of Disease Activity (vigtigt)

For effektmålet NEDA vurderer fagudvalget, at det indsendte abstract angående fingolimod ikke giver tilstrækkeligt grundlag for en kvantitativ sammenligning, hvorfor den kliniske merværdi er **ikke-dokumenterbar**.

Behandlingsophør grundet bivirkninger, Withdrawals due to adverse events eller Discontinuation of study drug due to adverse events (vigtigt)

For effektmålet, behandlingsophør grundet bivirkninger, er der en absolut effektforskel på 1,9 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for ocrelizumab. Forskellen er dermed ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Den relative risiko på 0,39 [0,18 til 0,83] indikerer til gengæld en stor klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med fingolimod.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		1,9 procentpoint [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,85	RR 0,39 [0,18; 0,83]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på diskrepansen mellem den absolutte og relative effektforskel for behandlingsophør grundet bivirkninger vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **en ikke dokumenterbar merværdi** overfor fingolimod

på dette effektmål. Fagudvalget begrundet denne vurdering med, at der kun er et lille frafald i studierne (3,5 % for ocrelizumab og 5,6 % for fingolimod) hvilket giver et meget spinkelt grundlag for sammenligning. Fagudvalget vurderer, at kravene til bivirkningsmonitorering i fingolimod-studiet var særligt restriktive. Dette indgår derfor også i vurderingen af, at studierne ikke velegnede til en kvantitativ sammenligning vedr. dette effektmål.

Livskvalitet (MSQOL-54) (vigtigt)

Protokollen specificerede MSQOL-54 som det primære instrument til måling af livskvalitet. Såfremt der ikke forelå data for MSQOL-54, foretrak fagudvalget data fra andre validerede, relevante instrumenter, eksempelvis SF-36 og EQ-SD. Ansøger er fremkommet med data for SF-36 fra OPERA I og OPERA II-studierne, men bemærker, at der ikke findes data for SF-36 for fingolimod.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en **ikke-dokumenterbar** klinisk merværdi, hvad angår livskvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for vurderingen af ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Evidensens kvalitet er nedgraderet to niveauer for *indirectness* for alle effektmål (TRANSFORMS-studiet strækker sig kun til 12 og ikke 24 måneder, ligesom resultaterne er baseret på en indirekte analyse). Hertil er evidensens kvalitet for tre effektmål (vedvarende sygdomsforværring, SAEs og årlig attackrate) nedgraderet med to niveauer for *imprecision* (absolutte effektestimater mangler konfidensintervaller og konfidensintervallerne for de relative effektestimater kan både indikere klinisk relevant fordel af ocrelizumab og fingolimod).

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 13.2.

6.1.4 Narrativ analyse og netværksmetaanalyse

Ud over den ovenfor indleverede indirekte sammenligning, har ansøger indleveret en narrativ analyse, hvor OPERA I og II sammenlignes med FREEDOMS I og II (hvor effekten af fingolimod er undersøgt i forhold til placebo). Ansøger anfører, at både den indirekte sammenligning og den narrative analyse er behæftet med meget stor bias, og stiller spørgsmålstegn ved værdien af denne analyse. Ansøger fremhæver en netværksmetaanalyse udarbejdet af Roche, hvor alle DMTs til behandling af RMS er sammenlignet. I denne analyse er ocrelizumab kvantitativt bedre end fingolimod på effektmålene reduktion af vedvarende sygdomsforværring og reduktion af årlig attackrate.

Fagudvalget og medicinrådets sekretariat har valgt at lægge den indleverede indirekte sammenligning til grund for vurderingen af klinisk merværdi, da det vurderes, at der i netværksmetaanalysen indgår mange studier, som ikke involverer de to lægemidler, der her sammenlignes. Vurdering af bl.a. patientpopulationers sammenlignelighed og evidensens kvalitet bliver derfor unødigt upræcis.

6.1.5 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til patienter med RMS som er JCV positive giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med fingolimod (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget baserer især denne vurdering på, at der var ingen klinisk merværdi på de to kritiske effektmål.

Tabel 8. Oversigt over merværdi og evidens kvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Vedvarende sygdomsforværring	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Ingen	Meget lav
Årlig attackrate	Vigtig	Ingen	Meget lav
NEDA	Vigtig	Ikke dokumenterbar	
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Ikke dokumenterbar	
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	

6.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til patienter med RMS som er JCV negative giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med natalizumab (meget lav evidens kvalitet).

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

OPERA I (NCT01247324): Et fase III-studie over 96 uger (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 821 patienter blev randomiseret 1:1 til 600 mg ocrelizumab hver 24. uge eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som ITT, undtagen for effektmålet NEDA.

OPERA II (NCT01412333): Et fase III-studie over 96 uger (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 835 patienter blev randomiseret 1:1 til 600 mg ocrelizumab hver 24. uge eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som ITT, undtagen for effektmålet NEDA.

AFFIRM (NCT00027300): Et fase III-studie over 120 uger (cirka 30 måneder) fra 2001-2005, hvor 942 patienter blev randomiseret 2:1 til 300 mg natalizumab intravenøst hver 4. uge hver fjerde uge eller til placebo. Data blev analyseret som ITT.

Tabel 9: Oversigt over effektmål

	OPERA I & II	AFFIRM
Kritiske effektmål	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Bekræftet funktionsnedsættelse henover 12 uger, der første gang identificeres indenfor de 96 ugers studietid, og hvis bekræftelse kunne ske enten indenfor de 96 uger eller under open label extensionstudierne eller safety opfølgingsperioden</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Defineret i henhold til <i>ICH Guidelines for Clinical Safety Data Management, definitions and Standards for Expedited Reporting</i></p>	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Funktionsnedsættelse defineret som en stigning på >1,0 ved baseline score på >1,0, eller en stigning på >1,5 ved baseline score på 0. Stigningen skal bekræftes over 12 uger.</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Ikke specificeret i studiet.</p>
Vigtigt effektmål	<p>Årlig attackrate: En stigning på >0,5 point EDSS score, 2 point i et EDSS funktionssystem eller 1 point i mindst to EDSS funktionssystemer. Attak skulle være ved >24 timer med fravær af feber og infektion og være efterfulgt af stabil eller forbedret neurologisk tilstand >30 dage.</p> <p>NEDA: Fravær af attacker, vedvarende sygdomsforværring (12 uger), nye/forøgede T2 læsioner og gadolinium-enhancing læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 96. Livskvalitet måles med den fysiske komponent fra SF 36, hvis score går fra 0 til 100, hvor højere scores indikerer bedre fysisk sundhedsrelateret livskvalitet.</p>	<p>Årlig attackrate: Nye eller tilbagevendende neurologiske symptomer, der ikke er associeret med feber eller infektion, og som fastholdes for mindst 24 timer og akkompagneret med nye neurologiske tegn identificeret af en neurolog.</p> <p>NEDA: Fravær af attacker, progression, forøgede T2 læsioner og gadolinium-enhancing læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: SF-36 PCS</p>

Population

Tabel 10: Oversigt over baseline-karakteristika i relevante studier

	OPERA I	OPERA II	AFFIRM
<i>Alder, middel (år)</i>	37,1 / 36,9	37,2 / 37,4	35,6 / 36,7
<i>Kvinder (%)</i>	65,9 / 66,2	65,0 / 67,0	72 / 67
<i>EDDS score ved baseline</i>	2,86 / 2,75	2,78 / 2,84	2,3 / 2,3
<i>Gennemsnitlig sygdoms-varighed (år)</i>	6,74 / 6,25	6,72 / 6,68	5,0 / 6,0
<i>Tidligere behandling med DMT (%) inklusiv interferon</i>	26,2 / 28,6	27,1 / 24,7	-- / --
<i>Tidligere behandling med interferon (%)</i>	29,9 / 21,0	19,2 / 18,0	-- / --

Baselinekarakteristika er gjort op som intervention/komparator.

6.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Vedvarende sygdomsforværring, 12 uger (kritisk)

Tabel 11: Vurdering af klinisk merværdi: Vedvarende sygdomsforværring, 12 uger

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 10 procentpoint	-4,5 [-7,5; -1,5] procentpoint	-12,0 [-16,5; -6,7] procentpoint

For effektmålet vedvarende sygdomsforværring vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en større effekt end interferon (absolut forskel: -4,5 procentpoint, CI95 %: -7,5 til -1,5). Natalizumab har en større effekt end placebo (absolut forskel: -12,0 procentpoint, CI95 %: -16,5 til -6,7). Fagudvalget forventer, at interferon er mere effektivt end placebo. Således ser det ud til, at både ocrelizumab og natalizumab er mere effektive end placebo, men det er på det tilstedeværende grundlag vanskeligt at drage konklusioner om forskelle i effekt mellem de to lægemidler. Fagudvalget kan ikke tildele ocrelizumab en merværdi kategori på grundlag af den narrative sammenligning.

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) (kritisk)

Tabel 12: Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 3 procentpoint	-1,8 [ikke opgivet] procentpoint	-5,1 [ikke opgivet] procentpoint

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at ocrelizumab ikke medfører flere uønskede hændelser end interferon (absolut forskel: 1,8 procentpoint, CI95 % ikke opgivet), mens natalizumab giver anledning til færre uønskede hændelser end placebo (absolut forskel 5,1 procentpoint, CI95 % ikke opgivet). Årsagen til, at placebo medfører flere uønskede hændelser end natalizumab er, at det i studiet af natalizumab blev medregnet som en uønsket hændelse, hvis patienter fik relaps af MS, hvilket sås oftere i placebogruppen end gruppen af patienter behandlet med natalizumab. Således var relaps af MS den hyppigste SAE i studiet. Det er på det tilstedeværende grundlag umuligt at drage konklusioner om forskelle mellem de to lægemidler. Fagudvalget kan ikke tildele ocrelizumab en merværdi kategori på grundlag af den narrative sammenligning.

Årlig attackrate (vigtigt)

Tabel 13: Vurdering af klinisk merværdi: Årlig attackrate

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 0,1 attacker per patient/år	-0,14 [-0,19; -0,08] atakker per patient/år	-0,50 [-0,55; -0,42] atakker per patient/år

For effektmålet årlige attackrater vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har større effekt end interferon (absolut forskel: 0,14 attacker per patient per år, CI95 %: 0,19 til 0,08). Natalizumab har en større effekt end placebo (absolut forskel: -0,50, CI95 %: 0,55 til 0,42). Fagudvalget forventer, at interferon er mere effektivt end placebo. Således ser det ud til, at både ocrelizumab og natalizumab er mere effektive end placebo, men det er på det tilstedeværende grundlag vanskeligt at drage konklusioner om forskelle i effekt mellem de to lægemidler. Fagudvalget kan ikke tildele ocrelizumab en merværdi kategori på grundlag af den narrative sammenligning.

NEDA, No Evidence of Disease Activity (vigtigt)

Tabel 14: Vurdering af klinisk merværdi: NEDA

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 10 procentpoint	20,6 [15,8; 25,4] procentpoint	29,5 [16,9; 48,3] procentpoint

For effektmålet NEDA vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en større effekt end interferon (absolut forskel: 20,6 procentpoint, CI95 %: 15,8 til 25,4), mens natalizumab har en større effekt end placebo (absolut forskel: 29,5 procentpoint, CI95 %: 19,9 til 48,3). Fagudvalget forventer, at interferon er mere effektivt end placebo. Således ser det ud til at både ocrelizumab og natalizumab er mere effektive end placebo, men det er på det tilstedeværende grundlag vanskeligt at drage konklusioner om forskelle i effekt mellem de to lægemidler. Fagudvalget kan ikke tildele ocrelizumab en merværdi kategori på grundlag af den narrative sammenligning.

Behandlingsophør grundet bivirkninger, Withdrawals due to adverse events eller Discontinuation of study drug due to adverse events (vigtigt)

Tabel 15: Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 5 procentpoint	-2,7 [ikke opgivet] procentpoint	1,9 [ikke opgivet] procentpoint

For effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger vurderer fagudvalget, at ocrelizumab ikke medfører flere behandlingsophør grundet bivirkninger (absolut forskel -2,7 procentpoint, konfidensinterval ikke opgivet), mens natalizumab ikke medfører flere behandlingsophør grundet bivirkninger end placebo (absolut forskel 1,9 procentpoint, konfidensinterval ikke opgivet). Fagudvalget forventer, at interferon medfører flere behandlingsophør grundet bivirkninger end placebo. På det tilstedeværende grundlag er det vanskeligt at drage konklusioner om forskelle i effekt mellem de to lægemidler. Fagudvalget kan ikke tildele ocrelizumab en merværdi kategori på grundlag af den narrative sammenligning.

Livskvalitet (vigtigt)

Tabel 16: Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (SF36 Physical component score (PCS))

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 0,5 SD	0,92 point	2,01 point

Tabel 17: Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (SF36 mental component score ((MCS))

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Ocrelizumab vs. interferon beta-1a (OPERA I & II)	Natalizumab vs. placebo (AFFIRM)
Absolut forskel	- 0,5 SD	0,49 point	2,53 point

I studierne af ocrelizumab ses en forskel for begge komponenter af SF-36 mellem ocrelizumab og interferon, mens der for natalizumab ses en forskel for begge komponenter af SF-36 mellem natalizumab og placebo. Datagrundlaget tillader ikke at sammenligne forskellene med den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget forventer, at interferon er mere effektivt end placebo. Således ser det ud til, at både ocrelizumab og natalizumab har en gunstig effekt på livskvalitet frem for placebo, men det er på det tilstedeværende grundlag vanskeligt at drage konklusioner om forskelle i effekt mellem de to lægemidler. Fagudvalget kan ikke tildele ocrelizumab en merværdi kategori på grundlag af den statistiske sammenligning.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der er tale om en narrativ sammenligning af to studier med forskellige komparatorer. Derfor er yderligere vurdering af evidenskvalitet ikke foretaget.

6.2.4 Netværksmetaanalyse

Ud over den ovenfor beskrevne narrative sammenligning, har ansøger indsendt data fra en netværksmetaanalyse, hvor alle DMTs godkendt til behandling af RMS indgår. I denne analyse er der ikke statistisk signifikante forskelle mellem ocrelizumab og natalizumab på de kritiske effektmål.

6.2.5 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

På baggrund af den fremlagte narrative sammenligning kan fagudvalget ikke tildele ocrelizumab en klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, der er JCV negative. Fagudvalgets kliniske vurdering er, at i langtidsstudier er den afgørende forskel på effekter over adskillige år, om patienter får behandling med DMTs eller ej, ikke hvilken DMT der benyttes. På baggrund heraf vurderer fagudvalget, at ocrelizumab tildeles **ingen klinisk merværdi** i forhold til natalizumab. Dette er ikke med evidens som baggrund, men en klinisk vurdering, hvorfor evidensens kvalitet ikke vurderes.

Fagudvalget lægger i sin vurdering vægt på, at det altid er svært at sammenligne natalizumab med andre lægemidler, da natalizumab i kliniske studier kun er sammenlignet med placebo og ikke en aktiv komparator. Hertil kommer, at patientpopulationen i studiet af natalizumab ikke ligner den danske population af RMS patienter i dag.

6.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til patienter med RMS hvor behandling med natalizumab eller fingolimod ikke er en mulighed, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med alemtuzumab (meget lav evidenskvalitet).

6.3.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

OPERA I (NCT01247324): Et fase III-studie over 96 uger (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 821 patienter blev randomiseret 1:1 til 600 mg ocrelizumab hver 24. uge eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som ITT, undtagen for effektmålet NEDA.

OPERA II (NCT01412333): Et fase III-studie over 96 uger (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 835 patienter blev randomiseret 1:1 til 600 mg ocrelizumab hver 24. uge eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som ITT, undtagen for effektmålet NEDA.

CARE-MS I (NCT00530348): Et enkeltblindet (assessor-blindet) fase III-studie over 2 år (cirka 24 måneder) fra 2011-2015, hvor 563 patienter blev randomiseret 2:1 til 12 mg alemtuzumab i frem konsekutive dage ved måned 0 og igen tre konsekutive dage ved måned 12 eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter, der mindst modtog én dosis efter randomisering. Herved ekskluderedes 8 (4,1%) patienter behandlet med alemtuzumab og 10 (2,6 %) patienter behandlet med interferon fra analysen.

CARE-MS II (NCT00548405): Et enkeltblindet (assessor-blindet) fase III-studie over 2 år (cirka 24 måneder) fra 2007-2011, hvor 840 patienter blev randomiseret 2:1:1 til 12 mg alemtuzumab i fem konsekutive dage ved måned 0 og igen tre konsekutive dage ved måned 12, 24 mg alemtuzumab i frem konsekutive dage ved måned 0 og igen tre konsekutive dage ved måned 12 eller interferon beta-1a 44 µg subkutant tre gange ugentligt. Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter, der mindst modtog én dosis efter randomisering. Herved ekskluderedes 10 (2,3 %) patienter behandlet med alemtuzumab og 29 (12,6 %) patienter behandlet med interferon fra analysen.

Tabel 18: Oversigt over effektmål

	OPERA I & II	CARE-MS I	CARE-MS II
Kritiske effektmål	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Bekræftet funktionsnedsættelse henover 12 uger, der første gang identificeres indenfor de 96 ugers studietid, og hvis bekræftelse kunne ske enten indenfor de 96 uger eller under open label extension-studierne eller safety opfølgingsperioden</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Defineret i henhold til <i>ICH Guidelines for Clinical Safety Data Management, definitions and Standards for Expedited Reporting</i></p>	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Funktionsnedsættelse defineret som en stigning på >1,0, eller en stigning på ≥1,5 ved baseline score på 0. Stigningen skal bekræftes over 6 måneder (cirka 24 uger).</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Ikke specificeret i studiet.</p>	<p>Vedvarende sygdomsforværring (12 uger): Funktionsnedsættelse defineret som en stigning på >1,0, eller en stigning på ≥1,5 ved baseline score på 0. Stigningen skal bekræftes over 6 måneder (cirka 24 uger).</p> <p>Alvorlig uønskede hændelser: Ikke specificeret i studiet.</p>
Vigtigt effektmål	<p>Årlig attackrate: En stigning på >0,5 point EDSS score, 2 point i et EDSS funktionssystem eller 1 point i mindst to EDSS funktionssystemer. Attak skulle være ved >24 timer med fravær af feber og infektion og være efterfulgt af stabil eller forbedret neurologisk tilstand >30 dage.</p> <p>NEDA: Fravær af attaker, vedvarende sygdomsforværring (12 uger), nye/forøgede T2 læsioner og gadolinium-enhancing læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 96. Livskvalitet måles med den fysiske komponent fra SF 36, hvis score går fra 0 til 100, hvor højere scores indikerer bedre fysisk sundhedsrelateret livskvalitet.</p>	<p>Årlig attackrate: Nye eller forværrede neurologiske symptomer grundet multipel sklerose, der varer mindst 48 timer uden pyrexia efter mindst 30 dages klinisk stabilitet og med en objektiv neurologisk forandring.</p> <p>NEDA: Fravær af attaker, vedvarende sygdomsforværring, gadolinium-enhancing læsioner og forøgede T2-hyperintense læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: MSFC – uden yderligere specificering.</p>	<p>Årlig attackrate: Nye eller forværrede neurologiske symptomer grundet multipel sklerose, der varer mindst 48 timer uden pyrexia efter mindst 30 dages klinisk stabilitet og med en objektiv neurologisk forandring.</p> <p>NEDA: Fravær af attaker, vedvarende sygdomsforværring, gadolinium-enhancing læsioner og forøgede T2-hyperintense læsioner.</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger: Ikke specificeret i studiet.</p> <p>Livskvalitet: MSFC – uden yderligere specificering.</p>

Population

Tabel 19: Oversigt over baseline-karakteristika i relevante studier

	OPERA I	OPERA II	CARE-MS I	CARE-MS II
Alder, middel (år)	37,1 / 36,9	37,2 / 37,4	33,2 / 33,0	35,8 / 34,8
Kvinder (%)	65,9 / 66,2	65,0 / 67,0	65 / 65	65 / 66
EDDS score ved baseline	2,86 / 2,75	2,78 / 2,84	2,0 / 2,0	2,7 / 2,7
Gennemsnitlig sygdomsvarighed (år)	6,74 / 6,25	6,72 / 6,68	-- / --	-- / --
Tidligere behandling med DMT (%) Inklusiv interferon	26,2 / 28,6	27,1 / 24,7	0 / 0	100 / 100
Tidligere behandling med interferon (%)	29,9 / 21,0	19,2 / 18,0	0 / 0	-- / --

Baselinekarakteristika er gjort op som intervention/komparator.

Fagudvalget vurderer, at patientpopulationerne i de to studier generelt er sammenlignelige. Fagudvalget bemærker, at forskelle i andel af patienter som tidligere har været behandlet med DMT (alle patienter i CARE-MS II og en mindre andel af patienterne i OPERA I og II) kan have indvirkning på resultaterne.

6.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Vedvarende sygdomsforværring, 12 uger (kritisk)

Ansøger anfører, at det ikke er muligt at udføre en komparativ analyse for dette effektmål, da der ikke er data for dette effektmål for alemtuzumab. Derfor tildeles ocrelizumab en **ikke-dokumenterbar merværdi** på dette effektmål.

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) (kritisk)

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser er der en absolut effektforskel på 4,37 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for ocrelizumab. Punktestimatet er dermed større end den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint. Konfidensintervallet for den relative risiko på 0,77 [CI95 % 0,51 til 1,18] indikerer ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med alemtuzumab.

Tabel 20. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 procentpoint		4,37 procentpoint [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR 0,77 [0,51; 1,18]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for alvorlige uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **lille klinisk merværdi** overfor alemtuzumab. Fagudvalget baserer denne vurdering på den absolutte forskel mellem de to lægemidler, og en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne, hvor alemtuzumab vurderes at have tungere bivirkninger og bivirkninger, der er sværere at håndtere i klinisk praksis. De hyppigste bivirkninger som ocrelizumab medfører er infusionsreaktioner, mens alemtuzumab oveni infusionsreaktioner kan medføre autoimmune reaktioner og vurderes at være forbundet med højere risiko for infektioner. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Årlig attackrate (vigtigt)

For effektmålet årlig attackrate er der en absolut effektforskel på 0,02 [CI ikke angivet] attackker per patient per år til fordel for alemtuzumab. Punktestimatet er ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 0,1 attackker per patient per år. Konfidensintervallet for den relative risiko på 1,10 [CI95% 0,89 til 1,39] indikerer ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med alemtuzumab.

Tabel 21. Vurdering af klinisk merværdi: Årlig attackrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	0,1 attackker per patient/år		0,02 attackker per patient/år [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR 1,10 [0,89; 1,39]
	Negativ merværdi		

	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for alvorlige uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** overfor alemtuzumab. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

NEDA, No Evidence of Disease Activity (vigtigt)

For effektmålet NEDA er der en absolut effektforskel på 1,06 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for alemtuzumab. Punkttestimatet er ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Konfidensintervallet for den relative risiko på 1,03 [CI95 % 0,79 til 1,37] indikerer ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med alemtuzumab.

Table 22. Vurdering af klinisk merværdi: NEDA

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-1,06 [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR 1,03 [0,79; 1,34]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for alvorlige uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** overfor alemtuzumab. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Behandlingsophør grundet bivirkninger, Withdrawals due to adverse events eller Discontinuation of study drug due to adverse events (vigtigt)

For effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger er der en absolut effektforskel på 1,44 [CI ikke angivet] procentpoint til fordel for ocrelizumab. Punkttestimatet er ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Konfidensintervallet for den relative risiko på 1,64 [CI95 % 0,77 til 3,48] indikerer ingen klinisk merværdi af ocrelizumab sammenlignet med alemtuzumab.

Tabel 23. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-1,44 [CI ikke angivet]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR 1,64 [0,77; 3,48]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel for alvorlige uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** overfor alemtuzumab. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Livskvalitet (MSQOL-54) (vigtigt)

I CARE-MS I og II blev livskvalitet målt med flere forskellige instrumenter, deriblandt SF36 og Euroqol med 5 dimensioner (EQ-5D). Resultaterne er publiceret samlet [21]. I begge studier sås en signifikant stigning i retning af bedre livskvalitet både for EQ-5D index score og SF-36 mellem baseline og 24 måneder. Gruppen af patienter, som blev behandlet med interferon, oplevede kun en forbedring i EQ-5D index score i CARE-MS I og ikke i CARE-MS II. Resultaterne i publikationen er kun rapporteret som en figur og ikke numerisk, udover at det er angivet, at forbedringen var statistisk signifikant.

Da fagudvalget ikke har numeriske værdier til rådighed, er det ikke muligt at sammenligne ændringer i EQ-5D indirekte mellem OPERA I & II samt CARE-MS I- & II-studierne. Fagudvalget har ikke grundlag for at udtale sig om en eventuel forskel og dens retning mellem de to lægemidler. Fagudvalget finder, der på det eksisterende grundlag er en **ikke-dokumenterbar merværdi** af ocrelizumab for dette effektmål.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for vurderingen af ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Alle effektmål vurderes at have meget lav kvalitet på nær behandlingsophør grundet bivirkninger.

Evidensens kvalitet for alle effektmål er nedgraderet et niveau for *indirectness* (resultaterne er baseret på en indirekte analyse). Hertil er evidensens kvalitet for alle effektmål nedgraderet med to niveauer for *imprecision* (absolutte effektestimater mangler konfidensintervaller og konfidensintervallerne for de relative effektestimater, kan både indikere størst fordel af ocrelizumab og alemtuzumab). Evidenskvaliteten

for NEDA kunne herudover nedgraderes med et niveau (risiko for bias), men kvaliteten for effektmålet er i forvejen vurderet til at være meget lav. Fagudvalget har vurderet, at evidensens kvalitet dog tillader en vurdering af effektmålet NEDA, og at der derfor ikke er behov for at kategorisere NEDA som ikke-dokumenterbar.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 13.2.

6.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Tabel 24. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Vedvarende sygdomsforværring	Kritisk	Ikke dokumenterbar	
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Lille	Meget lav
Årlig attackrate	Vigtig	Ingen	Meget lav
NEDA	Vigtig	Ingen	Meget lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til patienter med RMS, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med alemtuzumab (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget baserer denne vurdering på det kritiske effektmål alvorlige bivirkninger og en klinisk vurdering af den samlede tyngde af bivirkninger for de to lægemidler, hvor ocrelizumab vurderes at være mere favorabel.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget finder, at selvom der ikke i alle kliniske spørgsmål blev fundet en kvantitativ klinisk merværdi sammenlignet med komparator, at det er væsentligt for patienterne at have adgang til endnu et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme end de øvrige.

Da ocrelizumab kun gives hver 6. måned vil ocrelizumab være praktisk for mange patienter og have en fordel i forhold til kapaciteten på de behandlende afdelinger, fremfor lægemidler der gives hyppigere.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive.

Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative.

Lille klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav for alle sammenligninger.

9 Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab til patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive.

Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative.

Lille klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads ocrelizumab har i forhold til andre lægemidler til behandling af RMS. Fagudvalget vil også vurdere evidensen for spørgsmålet om induktionsbehandling fremfor eskalationsbehandling, hvilket kan være have betydning for behandling med ocrelizumab.

Indtil da vurderer fagudvalget, at ocrelizumab kan anses som ligestillet med natalizumab og fingolimod, og bør foretrækkes frem for alemtuzumab.

11 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 sundhedsvæsenet. 2016. 33 sider.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–32.
4. Russell MB, Kristensen JK, Hansen BL. Multipel sklerose - Lægehåndbogen [internet]. 2017 [citeret 7. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
6. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis B Formål. 2016;1–5.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.
8. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401.
9. Kappos L, Radue E, O'Connor P, Amato M, Zhang-Auberson L, Tang D, et al. Fingolimod treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis; results from a phase 3, placebo-controlled study (FREEDOMS). *Am Acad Neurol.* 2011;Poster PD6.
10. Calabresi P a, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545–56.
11. Cohen J a, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402–15.
12. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Jin J, Francis G, Cohen J. Fingolimod Treatment Increases the Proportion of Patients Who Are Free from Disease Activity in Multiple Sclerosis Compared to IFN-b1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS) (PD5.006). *Neurology.* 2012;78(1 Supplement):PD5.006 LP-PD5.006.
13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
14. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Effects of natalizumab. *Ann Neurol.* 2007;62(4):335–46.
15. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet*

Neurol. 2009;8(3):254–60.

16. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–28.
17. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–39.
18. Arnold DL, Fisher E, Brinar V V., Cohen JA, Coles AJ, Giovannoni G, et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β -1a in MS. *Neurology*. 2016;87(14):1464–72.
19. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol*. 2017;264(12):2436–49.
20. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. SUPPLEMENTARY APPENDIX. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34.
21. Arroyo Gonzalez R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;1–10.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Kristian Storr Overlæge, ph.d.	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Thor Petersen Overlæge, dr. med	Region Midtjylland
Egon Stenager Professor, centerleder, klinikchef	Region Syddanmark
Preben Borring Andersen Overlæge	Inviteret af formanden
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Elisabeth Penninga Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Malene Kappen Krüger Patient	Danske Patienter
Marie Lynning Patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland Region Hovedstaden Sclerosebehandlingsregistret Dansk Neurologisk Selskab

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Lauge Neimann Rasmussen, Tenna Bekker, Bettina Fabricius Christensen, Jan Odgaard-Jensen.

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias er vurderet med **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**.

Der vurderes ikke at være alvorlig risiko for bias for effektmålene vedvarende sygdomsforværring, alvorlige bivirkninger og frafald pga. bivirkninger. For de øvrige effektmål vurderes der at være alvorlig risiko for bias, hvilket er beskrevet under det enkelte effektmål i GRADE profilen (13.2).

OPERA I & II

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering blev foretaget centralt med et uafhængigt, interaktivt web-respons system.
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	"Each trial center had separate treating and examining investigators, all of whom were unaware of the treatment assignments throughout the trial."
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	"The examining investigator conducted the neurologic assessments, including the Multiple Sclerosis Functional Composite and the EDSS... MRI scans were analyzed centrally at an MRI reading center by personnel who were unaware of the treatment assignments."
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias for effektmålene vedvarende sygdomsforværring, SAEs, årlig attackrate og behandlingsophør pga. bivirkninger.</u>• <u>Høj risiko for bias for NEDA.</u>	For effektmålet NEDA i OPERA I og II er der anvendt en modificeret ITT-analyse, hvor et markant antal patienter er frasorteret analysen. Samlet blev 10,2 % og 16,5 % af randomiserede patienter i henholdsvis ocrelizumab- og interferon-grupperne sorteret fra før analyse. Alle andre effektmål blev analyseret efter ITT-princippet uden modificeringer.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	Ingen bemærkninger.

TRANSFORMS

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Randomization was performed centrally in blocks of six within each site and was stratified according to site. Study-group assignments were performed with the use of an interactive voice-response system."
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"During the trial, patients, study personnel, MRI evaluators, steering-committee members, and the study statistician were unaware of study-group assignments and leukocyte counts."
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Capsules, syringes, and packaging materials for active and placebo treatments were indistinguishable."
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Patients were instructed to cover injection sites at visits and not to discuss adverse events with clinical evaluators. An independent physician monitored patients after the first dose of the oral study drug was administered and was instructed not to discuss heart-rate changes with patients or study personnel."
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Data blev analyseret som modifieret ITT, som inkluderede patienter der mindst en dosis efter randomisering. Herved ekskluderede analysen 6/425 (1,25 mg. fingolimod-gruppen), 2/431 (0,5 mg fingolimod-gruppen) og 4/435 (interferon-gruppen).
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

CARE-MS I

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	"We randomly allocated patients using an interactive voice response system... Randomisation was stratified by site."
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Moderat risiko for bias</u> 	"... both study drugs have adverse effects that precluded masking of patients and treating clinicians to treatment assignment, and because subcutaneous interferon beta 1a was available only in proprietary prefilled syringes that could not effectively be duplicated for placebo..." Risikoen vurderes moderat for Medicinrådets vurdering, da alle afgørende effektmål ikke forventes påvirket af den manglende blinding.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Moderat risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	"...we secured clinical data integrity by stringent clinical and MRI rater masking, and adjudication of relapses by a committee comprising six independent and masked neurologists. Raters completed a questionnaire assessing quality of the masking at each EDSS assessment. In the absence of a masked rater, unmasked raters could submit EDSS assessments."
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter, der mindst modtog én dosis efter randomisering. Herved ekskluderedes 8 (4,1%) patienter behandlet med alemtuzumab og 10 (2,6%) patienter behandlet med interferon fra analysen.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.






CARE-MS II

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"We randomly allocated patients with an interactive voice response system"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	"... both study drugs have adverse effects that precluded masking of patients and treating clinicians to treatment assignment, and because subcutaneous interferon beta 1a was available only in proprietary prefilled syringes that could not effectively be duplicated for placebo,..." Risikoen vurderes moderat for Medicinrådets vurdering, da alle afgørende effektmål ikke forventes påvirket af den manglende blinding.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Moderat risiko for bias</u> 	Ibid.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"...we secured clinical data integrity by stringent clinical and MRI rater masking, and adjudication of relapses by a committee comprising six independent and masked neurologists. Raters completed a questionnaire assessing quality of the masking at each EDSS assessment. In the absence of a masked rater, unmasked raters could submit EDSS assessments."
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Data blev analyseret som modificeret ITT, som inkluderede patienter, der mindst modtog én dosis efter randomisering. Herved ekskluderedes 10 (2,3%) patienter behandlet med alemtuzumab og 29 (12,6%) patienter behandlet med interferon fra analysen.
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen bemærkninger.

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til RMS

Klinisk spørgsmål 1

Question: Ocrelizumab compared to Fingolimod for RMS

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ocrelizumab	Fingolimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vedvarende sygdomsforværring (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	very serious ^b	none	1,651		HR 0.85 [0.46; 1.55]	3.15 (CI not provided) percentage points	 VERY LOW	CRITICAL
SAEs (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	very serious ^b	none	1,651		RR 0.66 [0.36; 1.21]	2.38 (CI not provided) percentage points	 VERY LOW	CRITICAL
Årlig attackrate (follow up: 2 years)												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	very serious ^b	none	1,651		RR 1.10 [0.80; 1.53]	0.02 (CI not provided) relapses per patient per year	 VERY LOW	IMPORTANT
NEDA (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	serious ^c	not serious	very serious ^a	not serious	none	1,386		RR 1.30 [1.05; 1.62]	13.8 (CI not provided) percentage points	 VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør grundet bivirkninger (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	none	1,651		RR 0.39 [0.18; 0.83]	1.9 (CI not provided) percentage points	 LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

a. Modsat OPERA I og II strækker TRANSFORMS-studiet sig kun til 12 og ikke 24 måneder, som var den fastsatte tidshorison for fastsættelsen af klinisk merværdi. Herudover er ocrelizumab og fingolimod sammenlignet via en indirekte analyse. Hvert forhold medfører, at evidensniveauet nedgraderes med et niveau. Evidensniveauet nedgraderes derfor samlet set med to niveauer på baggrund af *indirectness*.

b. Der mangler konfidensinterval for det absolute estimat, hvorfor estimates præcision er usikkert. Hertil inkluderer konfidensintervallet for det relative estimat mulig effekt, der *både* kan indikere størst fordel af ocrelizumab og fingolimod. Evidensniveauet nedgraderes samlet set med to niveauer på baggrund af *imprecision*.

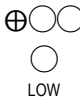
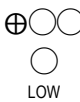
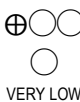
c. For effektmålet NEDA i OPERA I og II er der anvendt end modificeret ITT-analyse, hvor et markant antal patienter er frasortet i analysen (samlet blev 10,2% og 16,5% af randomiserede patienter i henholdsvis ocrelizumab- og interferon-grupperne sorteret fra før analysen). Evidensniveauet nedgraderes med et niveau.

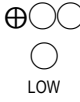
Klinisk spørgsmål 2

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der er tale om en narrativ sammenligning af to studier med forskellig komparator. Derfor er yderligere vurdering af evidenskvalitet ikke foretaget.

Klinisk spørgsmål 3

Question: Ocrelizumab compared to alemtuzumab for RMS

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ocrelizumab	Alemtuzumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vedvarende sygdomsforværring (follow up: 2 years)												
3	--	--	--	--	--	--	--	--	not estimable	not estimable	--	CRITICAL
SAEs (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	1,651	1,346	RR 0.77 [0.51; 1.18]	4.37 (CI not provided) percentage points	 LOW	CRITICAL
Årlig attackrate (follow up: 2 years)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	1,651	1,346	RR 1.10 [0.89; 1.39]	0.02 (CI not provided) relapses per patient per year	 LOW	IMPORTANT
NEDA (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												
3	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	1,386	1,346	RR 1.03 [0.79; 1.34]	1.06 (CI not provided) percentage points	 VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af bivirkninger (follow up: 2 years; Scale from: 0 to 100)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ocrelizumab	Alemtuzumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	1,651	1,346	RR 1.64 [0.77; 3.48]	1.44 (CI not provided) percentage points	 LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: 2 years)												
3	--	--	--	--	--	--	--	--	not estimable	not estimable	--	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

a. Ocrelizumab og alemtuzumab er sammenlignet via en indirekte analyse, hvorfor evidensniveauet nedgraderes med et niveau.

b. Der mangler konfidensinterval for det absolute estimat, hvorfor estimates præcision er usikkert. Konfidensintervallet for det relative estimat inkluderer herudover mulig effekt, der både kan indikere størst fordel ocrelizumab og alemtuzumab. Samlet set nedgraderes evidensniveauet her med to niveauer.

c. For effektmålet NEDA i OPERA I og II er der anvendt end modificeret ITT-analyse, hvor et markant antal patienter er frasorteret i analysen (samlet blev 10,2% og 16,5% af randomiserede patienter i henholdsvis ocrelizumab- og interferon-grupperne sorteret fra før analysen). Evidensniveauet nedgraderes med et niveau, men er allerede meget lavt på baggrund af *indirectness* og *imprecision*.