

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ocrelizumab som mulig standardbehandling 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 attackvis multipel sklerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller ved radiologiske fund
Godkendelsesdato	28.06.2018
Offentliggørelsesdato	28.06.2018
Dokumentnummer	21171
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se punkt 7

Om Medicinrådet:

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler ocrelizumab som mulig standardbehandling til recidiverende multipel sklerose.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?
- Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?
- Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Multipel sklerose er en kronisk neurologisk sygdom med en prævalens på omkring 15.800 i Danmark og en incidens på 400-500 nye tilfælde om året. Der findes ingen kurativ behandling, men adskillige sygdomsmodificerende behandlinger til patienter med recidiverende multipel sklerose.

Yderligere baggrundsinformation findes i "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til attackvis multipel sklerose", bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende ocrelizumab fra Roche den 10. november 2017 og den endelige ansøgning den 15. februar 2018. Medicinrådet har gennemført vurderingen af ocrelizumab på 19 uger og 1 dag fra modtagelse af den endelige ansøgning.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

- **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.

4 Høring

Roche har den 8. juni 2018 indgivet et høringssvar, som ikke opponerer mod kategoriseringen af den kliniske merværdi. Ansøger har gjort opmærksom på enkelte fejl vedr. brugen af "<" og ">" samt "flere" og "færre". Fejlene er uden betydning for konklusionen.

Høringssvaret er vedlagt som bilag 3, og som bilag 4 ses vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab til recidiverende multipel sklerose efter endt høring.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med ocrelizumab over to år er højere end omkostningerne ved behandling med fingolimod (ca. 47.000 kr.) og natalizumab (ca. 32.000 kr.), og lavere end omkostningerne ved alemtuzumab (ca. -70.000 kr.). Disse estimater er baseret på AIP. Sammenligner man aftalepriser, er behandlingsomkostningerne for ocrelizumab på ca. samme niveau som for fingolimod og natalizumab, mens de er endnu lavere end for alemtuzumab. Analysens resultater påvirkes især af lægemidternes pris.

Amgros vurderer, at anbefaling af ocrelizumab som mulig standardbehandling vil have begrænsede budgetkonsekvenser på ca. 3,8 mill. kr. over to år (baseret på AIP).

Amgros vurderer, at meromkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger. Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP) er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

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 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.

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til reviderende multipel sklerose
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til recidiverende multipel sklerose

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af ocrelizumab (Ocrevus) til mulig standardbehandling af recidiverende multipel sklerose (RMS). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets inkrementelle omkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	28-06-2018
Firma	Roche
Lægemiddel	Ocrevus (ocrelizumab)
Indikation	Recidiverende multipel sklerose

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Amgros indstiller, at Medicinrådet anbefaler ocrelizumab (Ocrevus) til mulig standardbehandling for patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS).

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at ocrelizumab (Ocrevus) ingen klinisk merværdi har sammenlignet med fingolimod (Gilenya) til patienter som er JCV positive (P1) og natalizumab (Tysabri) til patienter som er JCV negative (P2) og en lille klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab (Lemtrada) til patienter, hvor behandling med fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri) ikke er en mulighed (P3).

Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger, der er forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) til alle tre populationer.

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af Ocrevus til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Ocrevus.

Konklusion per population

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
P1: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive	Fingolimod (Gilenya)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
P2: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative	Natalizumab (Tysabri)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
P3: Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed	Alemtuzumab (Lemtrada)	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Aftalepriserne på ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) påvirker nedenstående resultater. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre ift. behandling med fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri), end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. Ift. behandling med alemtuzumab (Lemtrada) er forskellen på behandlingsomkostningerne større, end de er nedenfor.

De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over to år i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er 47.234 kr. (ved AIP) højere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod (Gilenya). Foretages analysen på baggrund af aftalepriser er behandlingsomkostningerne på ca. samme niveau.

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over to år i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er 32.169 kr. (ved AIP) højere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab (Tysabri). Foretages analysen på baggrund af aftalepriser er behandlingsomkostningerne på ca. samme niveau.

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed (P3) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over to år i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er 69.957 kr. (ved AIP) lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab (Lemtrada). Foretages analysen på baggrund af aftalepriser er forskellen i behandlingsomkostningerne endnu højere.

Analysens resultater påvirkes i høj grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling vil have begrænsede budgetkonsekvenser, som følge af den aftale om rabat, Amgros og Roche har indgået.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af ocrelizumab (Ocrevus) og aftalen indeholder en rabat ift. AIP.

OCRELIZUMAB (OCREVUS)

RECIDIVERENDE
MULTIPEL SKLEROSE

Resumé

Baggrund

Ocrelizumab (Ocrevus) er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn. Ansøger estimerer at ca. 2.500 patienter kandiderer til behandling med ocrelizumab (Ocrevus) i den ansøgte indikation. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche (herefter omtalt som ansøger).

Analyse

I analysen estimeres omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) til tre populationer:

- P1: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- P2: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- P3: Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed.

For patienter i P1 sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med behandling med fingolimod (Gilenya), for patienter i P2 sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med behandling med natalizumab (Tysabri) og for patienter i P3 sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med behandling med alemtuzumab (Lemtrada).

I analyserne i denne afrapportering anvendes listepreiser på ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) og ikke reelle aftalepreiser.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over to år i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er 47.234 kr. højere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod (Gilenya).

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over to år i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er 32.169 kr. højere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab (Tysabri).

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed (P3) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over to år i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er 69.957 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab (Lemtrada).

Amgros vurderer, at anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling vil have begrænsede budgetkonsekvenser.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med ocrelizumab (Ocrevus) over to år ved listepreiser er forbundet med højere behandlingsomkostninger end behandling med fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri) og en del lavere behandlingsomkostninger end behandling med alemtuzumab (Lemtrada).

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af recidiverende multipel sklerose	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	14
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, P1	14
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, P2	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed, P3	16
Sensitivitetsanalyser	18

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	19
Patientpopulation og markedsandel	19
Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, P1	20
Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, P2	21
Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed, P3	22
Sensitivitetsanalyser	22

4. Diskussion	25
----------------------	-----------

Referencer	26
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Roche
Handelsnavn:	Ocrevus
Generisk navn:	Ocrelizumab
Indikation:	Recidiverende multipel sklerose
ATC-kode:	L04AA36

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	15-02-2018
Endelig rapport færdig:	16-03-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	29 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
<p>Kliniske eksperter har bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen og validering af estimater, herunder især ressourceforbruget forbundet med administration og monitorering af behandlingerne. Amgros er ansvarlig for rapportens indhold. Kliniske eksperter har ikke været involveret i en konsensusproces eller haft nogen review-funktion ved udarbejdelse af rapporten.</p>	

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Ocrelizumab (Ocrevus) er godkendt af Europakommissionen til behandling af recidiverende multipel sklerose (RMS) og primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Roche er markedsføringstilladelsesindehaver af ocrelizumab (Ocrevus) og har den 15. februar 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling af attakvis multipel sklerose på danske hospitaler. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Roche har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af RMS i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med behandling med hhv. fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada).

1.2 Patientpopulation

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 attakvise 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. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever angreb. Ocrelizumab (Ocrevus) kan anvendes til både behandling af (RMS), som denne afrapportering vedrører, og PPMS, som behandles i en anden afrapportering (1).

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 (1).

Roche estimerer at antallet af patienter, der falder inden for kriterierne defineret i populationen, er på ca. 2.500.

1.3 Behandling af recidiverende multipel sklerose

Behandling med ocrelizumab (Ocrevus)

Indikation

Ocrelizumab (Ocrevus) kan anvendes til voksne patienter med RMS med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn (1).

Virkningsmekanisme

Ocrelizumab (Ocrevus) er et syntetisk immunmodulerende lægemiddel, nærmere betegnet et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter. Binding af ocrelizumab (Ocrevus) til cellernes overflade medfører lysning af disse og dermed deplektion af B-lymfocytter (1).

Dosering

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

Komparator

Medicinerådet har defineret fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) som komparatorer i sammenligningen med ocrelizumab (Ocrevus). De tre lægemidler er komparator i hhv. subpopulation 1, 2 og 3 defineret af Medicinerådet.

Tabel 1: Definerede subpopulationer og komparatorer

Population	Komparator
P1: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.	Fingolimod (Gilenya)
P2: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.	Natalizumab (Tysabri)
P3: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab (Tysabri) eller fingolimod (Gilenya) er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.	Alemtuzumab (Lemtrada)

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed.

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinerådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) og de listede komparatorer over en tidshorisont på 2 år.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med behandling med hhv. fingolimod (Gilenya) (P1), natalizumab (Tysabri) (P2) og alemtuzumab (Lemtrada) (P3). Analysen vurderes i følgende afsnit.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) over 2 år. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på hospitalerne til behandling af RMS-patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet, løbende kontroller på hospitaler og bivirkningsrelaterede omkostninger i almen praksis samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Analysen er baseret på, at alle patienter behandles fra dag 1 og fortsætter denne behandling i den 2-års periode, som er protokolens tidshorizont. Der er således ikke lagt behandlingsskift ind i modellen. Dette giver mulighed for en ren sammenligning af omkostningerne ved valg af medicinsk behandling blandt flere relevante alternativer.

Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimeringen af de behandlingsrelaterede omkostninger, bygger på et interview med en overlæge med speciale i neurologi for at få indblik i nuværende behandlingsmuligheder og kontaktfrekvens til sundhedsvæsenet. Yderligere data stammer fra pro.medicin.dk samt i SmPC'et for ocrelizumab (Ocrevus). Ansøger har i altovervejende grad værdisat ressourceforbruget på hospitalerne ved at anvende DRG-takster. Patienttid og transport er værdisat gennem enhedsomkostninger fra Amgros' vejledning for værdisætning af enhedsomkostninger.

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Da analysens tidshorizont strækker sig over to år, er det jf. Amgros retningslinjer relevant at diskontere udgifter, der afholdes i år 2. Ansøger har anvendt en diskonteringsrente på 4 %.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorizont, diskonteringsrente og den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de fire analyserede lægemidlers administrationsformer og doseringen af disse.

Tabel 2: Dosering af ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada)

Behandlingsregime	Dosering
Ocrelizumab (Ocrevus) iv. infusion over 2,5-3,5 timer efterfulgt af en times observation	Initial dosis ocrelizumab (Ocrevus) på 300 mg iv., efterfulgt af yderligere 300 mg to uger senere. Følgende doser gives hver 6. måned og er på 600 mg. Præmedicinering nødvendig (1).
Fingolimod (Gilenya) (komparator P1) po.	0,5 mg 1 gang i døgnet.
Natalizumab (Tysabri) (komparator P2) iv. infusion over en time efterfulgt af en times observation.	300 mg infusion 1 gang hver 4. uge.
Alemtuzumab (Lemtrada) (komparator P3) iv. infusion over 4 timer efterfulgt af 2 timers observation.	Første behandlingsforløb består af 1 infusion daglig (svarende til 12 mg i døgnet) i 5 dage. Andet behandlingsforløb igangsættes 12 måneder senere og består af 1 infusion daglig (svarende til 12 mg i døgnet) i 3 dage. Præmedicinering nødvendig (1).

På baggrund af ovenstående data om doseringer er den gennemsnitlige årlige dosis af hhv. fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada) og ocrelizumab (Ocrevus) beregnet i tabellen nedenfor.

Tabel 3: Gennemsnitlig dosis pr. år, mg.

Behandlingsregime	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab (Ocrevus)	1.200	1.200	2.400
Fingolimod (Gilenya) (komparator P1)	182,5	182,5	365
Natalizumab (Tysabri) (komparator P2)	3.900	3.900	7.800
Alemtuzumab (Lemtrada) (komparator P3)	60	36	96

På baggrund af den samlede årlige dosering samt omkostningen pr. mg., som fremgår af tabellen nedenfor, kan de samlede årlige gennemsnitsomkostninger forbundet med anskaffelse af hhv. ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) beregnes.

Tabel 4: Gennemsnitlige lægemiddelomkostninger pr. år (udiskonterede), kr.

Behandlingsregime	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab (Ocrevus) 150,59 kr./mg.	180.709	180.709	361.418
Fingolimod (Gilenya) (komparator P1) 873,76 kr./mg.	159.462	159.462	318.924
Natalizumab (Tysabri) (komparator P2) 36,34 kr./mg.	141.730	141.730	283.460
Alemtuzumab (Lemtrada) (komparator P3) 4.173,4 kr./mg.	250.404	150.242	400.646

I tillæg til ovenstående omkostninger kræver behandling med ocrelizumab (Ocrevus) og alemtuzumab (Lemtrada) co-medicinering med binyrebarkhormon, antihistamin og midler mod herpesinfektion (kun alemtuzumab (Lemtrada)). Omkostninger til anskaffelse af disse lægemidler er for ocrelizumab (Ocrevus) estimeret til 225 kr. i år 1 og 150 kr. i år 2. Omkostninger til anskaffelse af disse lægemidler er for alemtuzumab (Lemtrada) estimeret til 1.940 kr. i år 1 og 1.732 kr. i år 2.

Amgros' vurdering

Doseringen af ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) er i tråd med lægemidlernes SmPC.

Amgros vurderer, at anvendt dosering og beregninger af lægemiddelomkostningerne er acceptable.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger for ambulante kontakter baseret på DRG-takster. Uanset hvilken behandling patienten starter på, kræver det, at patienten konsulteres af en læge og en sygeplejerske, får lavet en MR-scanning og taget blodprøver. Igennem hele analysen antager ansøger, at læge- og sygeplejerskebesøget er inkluderet i DRG-taksten for et ambulant neurologisk besøg.

Når en patient skal have selve behandlingen via en infusion af ocrelizumab (Ocrevus), har ansøger takseret dette med DRG-taksten (MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år: O1MA98). Ansøger mener ikke, at den almindelige DRG-takst afspejler den reelle omkostning til en infusion/behandling, hvis den strækker sig over lang tid. Derfor har ansøger yderligere antaget, at der for infusioner over 1,5 time tillægges værdien af 50% sygeplejersketid. Det samme gør sig gældende for observationstiden efter det første indtag af fingolimod (Gilenya).

Ansøger antager, at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 2,5 time for de to første 300 mg infusioner med ocrelizumab (Ocrevus) og 3,5 time for de efterfølgende 600 mg infusioner. Infusionen af natalizumab (Tysabri) antages at tage 1 time, mens infusionen af alemtuzumab (Lemtrada) antages at tage 4 timer. I analysen har ansøger takseret infusionen med alemtuzumab (Lemtrada) som en dagstakst (Antistofbehandling: 27PR01).

Efter alle infusioner er der yderligere 1 times observationsperiode for alle både ocrelizumab (Ocrevus), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada). Dog elimineres observationstiden for natalizumab (Tysabri) efter et halvt år. For fingolimod (Gilenya) er observationstiden 6 timer efter første indtag (oralt), hvor der også køres EKG. For ocrelizumab (Ocrevus) og alemtuzumab (Lemtrada) skal man yderligere præmedicinere med methylprednisolon og antihistamin.

Mellem behandlingerne går patienterne til kontrol og får målt deres kliniske og biokemiske værdier samt bliver MR-skannet. Ved brug af behandlingsinstrukserne, SmPC'et, Pro.medicin.dk og den navngivne overlæge, har ansøger identificeret antallet af blodprøver, undersøgelser, kontrolbesøg, lægebesøg, medicinudleveringer (sygeplejerskebesøg) og MR-skanninger. Læge-, sygeplejerske- og kontrolbesøg takseres som en ambulant kontakt baseret på DRG-takster, mens MR-skanninger takseres som en selvstændig DRG-takst.

Laboratorietests har ansøger takseret ved hjælp af Rigshospitalets oversigt over parakliniske priser. Disse tests kræver ikke ambulante besøg og takseres ikke herefter.

Ansøger antager, at 8 % af patienterne i behandling med alemtuzumab (Lemtrada) indlægges når behandlingen gives, samt at yderligere 8 % indlogeres på patienthotel.

Taksten for et hospitalsbesøg med diagnosekoden DG359C (Progressiv dissemineret sklerose) og procedurekoden BWAA62 (Mediceringivning ved intravenøs infusion) er 4.136 kr. i 2018. Taksten for en MR-skanning er 2.288 kr. Dagstaksten for en antistofbehandling er på 14.517 kr. Indlæggelse på neurologisk afdeling takseres til 34.812 kr. i 2018 (dissemineret sklerose og cerebellar ataxi: 01MA07).

Ansøger antager, at 40-45% af patienterne i behandling med alemtuzumab (Lemtrada) får en stofskiftesygdom, som behandles ambulant. Ansøger antager, at patienter, som behandles for stofskiftesygdomme, har fire ambulante besøg samt et opfølgende ambulant besøg.

Ansøger antager, at bivirkningerne for de andre behandlinger enten ingen ressourcer trækker eller behandles hos egen læge, og de er derfor ikke inkluderet i hospitalsomkostningerne.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der overordnet set er tre store problemer med ansøgers estimering af hospitalsomkostningerne. For det første anvendes en række takster, hvis reelle underlæggende ressourceforbrug ikke afspejler de omkostninger, der er forbundet med flere af ydelserne. For det andet vurderer Amgros at en række af de antagelser, som ansøger anvender bl.a. ift. brug af patienthotel ikke er tilstrækkeligt underbygget til at kunne inkluderes. Omkostninger til dette er desuden ikke medtaget i tidligere analyser af området fx KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose"(2). For det tredje vurderer Amgros, at flere elementer i de estimerede behandlingsforløb overestimerer fx antallet af MR-skanninger og LAB-tests.

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt og det er bl.a. på baggrund af denne dialog, at ovenstående problemer er identificeret.

Amgros har på baggrund af dialogen med klinikerne valgt at korrigere en række antagelser vedr. hospitalsomkostningerne. Disse korrektioner gennemgås i det følgende:

Amgros mener ikke, at der skal tillægges omkostninger til personaletid oveni DRG-taksterne, da alt personaletid er indeholdt i taksterne. Begrundelsen for at ekstra personaletid skal tillægges takster er ikke begrundet i et omfang det skulle kunne forsvares. Alternativt kunne ansøger have valgt en mikroomkostningstilgang i stedet for at estimere omkostningerne gennem generiske takster.

Med ændringerne i DRG-systemet pr. 1. januar 2018 skelnes ikke længere mellem ambulante (DAGS) og stationære (DRG) takster. Det betyder, at taksterne for mediceringivning ved intravenøs infusion med diagnosekoden DG359A (Attakvis dissemineret sklerose) er gået fra 2.161 kr. i 2017 til 4.136 kr. i 2018.

Det er muligt, at et besøg takseres med den nuværende takst på 4.136 kr., men denne takst dækker over et gennemsnit af meget varierende underliggende ydelser, herunder både ambulante og stationære aktiviteter. I Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger nævnes det, at ved brug af takster skal de afspejle det underliggende ressourceforbrug. Amgros mener ikke, at DRG-taksten, som ansøger har anvendt, afspejler det reelle ressourceforbrug forbundet med administration af ocrelizumab (Ocrevus) og løbende kontroller, da alle disse kontakter vil ske ambulant.

Amgros har derfor valgt at værdisætte et ambulant besøg til DAGS-taksten DG30M (aktionsdiagnose: DG359A, procedurekode: BWAA62) fra 2017 på 2.160 kr., da omkostningerne forbundet med den underliggende aktivitet i dette tilfælde formodes at afspejle taksten bedre end den meget heterogene DRG-takst fra 2018. Taksten er PL-reguleret til 2.176,1 kr.

Den anvendte DRG-takst til infusion med alemtuzumab (Lemtrada) (27PR01) indeholder særligt høje omkostninger til medicin. Der er tale om en takst, der bygger på de gennemsnitlige omkostninger for en lang række omkostningstunge lægemidler med meget forskellige omkostninger tilknyttet. Amgros mener derfor ikke det er hensigtsmæssigt at benytte denne takst for at opnå en proxy for administrationsomkostningerne, selvom afdelingernes kodning fører til taksten. I stedet anvendes den samme takst, som der anvendes ved de andre behandlinger.

Antagelserne, der medfører, at ansøger medregner omkostninger til patienthotel og indlæggelse af nogle patienter under medicingivning, er ikke tilstrækkeligt underbygget, til at Amgros vurderer de skal medtages. De klinikere Amgros har haft dialog med kan heller ikke umiddelbart genkende ansøgers estimater.

Amgros har på baggrund af dialog med klinikere valgt at antage, at der foretages én MR-skanning på tværs af behandlingsregimerne om året.

Amgros har ligeledes på baggrund af dialog med klinikere valgt at antage, at aktiviteter som tidsmæssigt ligger meget tæt i ansøgers estimat af behandlingsforløb, samles på samme dag (fx medicingivning dag 50 og lægebesøg dag 52).

De klinikere, som Amgros har haft dialog med, har desuden bemærket at de LAB-tests der foretages månedligt som en del af behandlingen med alemtuzumab (Lemtrada) er af mindre omfangsrig karakter, end hvad ansøger estimerer. Omkostningen til disse LAB-tests er derfor korrigeret som følge heraf. Desuden er tillagt en almindelig blodprøve pr. behandling med ocrelizumab (Ocrevus).

De af Amgros korrigerede hospitalsomkostninger forbundet med behandling med hhv. ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) i år 1 og år 2 er illustreret i tabellen på næste side.

Tabel 5: Hospitalsomkostninger justeret af Amgros (udiskonterede), kr.

Behandlingsregime	Ressource	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab (Ocrevus)	Opstart*	4.584	0	4.584
	Administration	4.352	4.352	8.704
	Kontrol og lab-test	4.592	4.592	9.184
	MR-skanninger	0	2.288	2.288
	I alt	13.528	11.232	24.760
Fingolimod (Gilenya) (komparator P1)	Opstart*	4.584	0	4.584
	Administration	0	0	0
	Kontrol og lab-test	8.053	8.988	17.041
	MR-skanninger	0	2.288	2.288
	I alt	12.637	11.276	23.913
Natalizumab (Tysabri) (komparator P2)	Opstart*	4.584	0	4.584
	Administration	26.113	28.289	54.402
	Kontrol og lab-test*	240	240	58.986
	MR-skanninger	0	2.288	2.288
	I alt	30.937	30.817	61.754
Alemtuzumab (Lemtrada) (komparator P3)	Opstart*	8.028	0	8.028
	Administration	8.704	6.528	15.232
	Kontrol og lab-test	5.672	5.672	23.260
	MR-skanninger	0	2.288	2.288
	Bivirkninger håndteret ambulant	4.353	0	4.353
	I alt	26.757	14.488	53.161

* Inkl. første behandling, MR-skanning og lab-test

** Kontrol ved samtidig medicingivning

Omkostninger afholdt i almen praksis

Nogle af bivirkningerne ved de forskellige behandlinger består af infektioner, som behandles hos egen læge. For ocrelizumab (Ocrevus) gælder det, at 5,9% af patienterne får herpes i løbet af behandlingsforløbet(3), for fingolimod (Gilenya) gælder det, at 5-10% af patienterne får infektioner (primært luftvejsinfektioner) i løbet af et behandlingsforløb(4), for natalizumab (Tysabri) gælder det, at 5% får urinvejsinfektioner(5), mens henholdsvis 1,35% får luftvejsinfektioner og 1,35% får urinvejsinfektioner ved behandling med alemtuzumab (Lemtrada)(6). Ansøger antager at alle nævnte infektioner behandles hos egen læge.

Amgros' vurdering

Omkostningerne er så små at de ingen betydning har for det samlede resultat. Omkostningerne er estimeret til 6-14 kr. pr. år afhængigt af behandlings og præsenteres ikke i de samlede resultater, da de reelt er uden betydning.

Patienttid og transport

Ansøger antager, at en infusion/behandling tager mellem 1,5 og 6 timer afhængigt af, hvilken behandling man følger, inklusiv præmedicineringen og den efterfølgende observationstid. Et lægebesøg antages at tage 45 minutter, og et sygeplejerskebesøg tager 30 minutter. Desuden antages, at et kontrolbesøg og en MR-scanning gennemsnitligt varer ½ time hver. Dertil har ansøger tillagt en transporttid for patienterne på 1,5 time per besøg. Ansøger har anvendt Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger til at værdisætte patienternes tidsforbrug.

Amgros' vurdering

Amgros skriver i vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger at medmindre, der redegøres grundigt for andet antager Amgros, at afstanden til et hospital er på 14 km i køreafstand, svarende til en transportomkostning til og fra behandlingen på hospital på ca. kr. 100, præcis som ansøger har anvendt. Amgros vurderer at 1,5 times transporttid pr. besøg er for meget og korrigerer transporttiden til 1 time, da ansøger ikke har redegjort for hvorfor det skulle tage 45 minutter at tilbagelægge 14 km. Justeringen har dog en meget lille betydning for de samlede resultater.

2.2 Resultater

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Administrationsomkostningerne estimeres gennem en PL-reguleret DAGS-takst, da Amgros vurderer, at de af ansøger anvendte takster, ikke afspejler de faktiske omkostninger som administration af ocrelizumab (Ocrevus) medfører.
- Justering af behandlingsforløbet på baggrund af dialog med behandlende klinikere.
- Eksklusion af enkelte omkostningselementer.
- Justering af patientens transporttid.

Amgros har valideret justeringerne med klinikere, som overordnet finder, at det estimerede ressourceforbrug stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Medicinerådet har som tidligere nævnt defineret tre subpopulationer:

- P1: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- P2: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- P3: Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed.

Den eneste forskel i de økonomiske analyser af hver enkelt subpopulation er hvilken komparator med ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignes med. Behandling med ocrelizumab (Ocrevus) af patienter i P1 sammenlignes med fingolimod (Gilenya), behandling med ocrelizumab (Ocrevus) af patienter i P2 sammenlignes med natalizumab (Tysabri) og behandling med ocrelizumab (Ocrevus) af patienter i P3 sammenlignes med alemtuzumab (Lemtrada). Resultaterne af analyserne for de enkelte subpopulationer præsenteres enkeltvis i det følgende.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, P1

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er på 200.150 kr. i år 1 og 188.706 kr. (diskonteret) i år 2. De gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod (Gilenya) er på 175.660 kr. i år 1 og 165.962 kr. (diskonteret) i år 2. I år 1 er omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) 24.490 kr. højere end omkostningerne forbundet med behandling med fingolimod (Gilenya). Forskellen i år 2 er på 22.744 kr. Forskellen over de to første år er dermed på 47.234 kr.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. ocrelizumab (Ocrevus) og fingolimod (Gilenya) fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er ca. 42.000 kr. lavere ved behandling med fingolimod (Gilenya) sammenlignet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) over en 2-årig periode.

Tabel 6: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, kr., diskonterede omkostninger

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab (Ocrevus)	Lægemiddel	180.934	173.903	354.837
	Ydelser på hospital	13.528	10.800	24.329
	Patienttid og transport	5.688	4.003	9.691
	Total	200.150	188.706	388.856
Fingolimod (Gilenya)	Lægemiddel	159.462	153.329	312.791
	Ydelser på hospital	12.637	10.843	23.480
	Patienttid og transport	3.561	1.790	5.351
	Total	175.660	165.962	341.622
Inkrementel omkostning		24.490	22.744	47.234

Behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er altså både forbundet med højere samlede omkostninger og hvis man ser isoleret på anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med fingolimod (Gilenya).

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, P2

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er på 200.150 kr. i år 1 og 188.706 kr. (diskonteret) i år 2. De gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab (Tysabri) er på 181.850 kr. i år 1 og 174.837 kr. (diskonteret) i år 2. I år 1 er omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) 18.300 kr. højere end omkostningerne forbundet med behandling med natalizumab (Tysabri). Forskellen i år 2 er på 13.869 kr. Forskellen over de to første år er dermed på 32.169 kr.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. ocrelizumab (Ocrevus) og natalizumab (Tysabri) fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er ca. 77.000 kr. lavere ved behandling med natalizumab (Tysabri) sammenlignet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) over en 2-årig periode.

Tabel 7: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, kr., diskonterede omkostninger

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab (Ocrevus)	Lægemiddel	180.934	173.903	354.837
	Ydelser på hospital	13.528	10.800	24.329
	Patienttid og transport	5.688	4.003	9.691
	Total	200.150	188.706	388.856
Natalizumab (Tysabri)	Lægemiddel	141.730	136.279	278.009
	Ydelser på hospital	30.937	29.632	60.569
	Patienttid og transport	9.183	8.926	18.109
	Total	181.850	174.837	356.687
Inkrementel omkostning		18.300	13.869	32.169

Behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er altså både forbundet med højere samlede omkostninger og hvis man ser isoleret på anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med natalizumab (Tysabri).

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed, P3

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed, viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er på 200.150 kr. i år 1 og 188.706 kr. (diskonteret) i år 2. De gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab (Lemtrada) er på 290.275 kr. i år 1 og 168.538 kr. (diskonteret) i år 2. I år 1 er omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) 90.125 kr. lavere end omkostningerne forbundet med behandling med alemtuzumab (Lemtrada). I år 2 er omkostningerne forbundet med ocrelizumab (Ocrevus) 20.168 højere end omkostningerne forbundet med behandling med alemtuzumab (Lemtrada). Forskellen over de to første år er dermed på 69.957 kr.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. ocrelizumab (Ocrevus) og alemtuzumab (Lemtrada) fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er ca. 44.000 kr. højere ved behandling med alemtuzumab (Lemtrada) sammenlignet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) over en 2-årig periode.

Table 8: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, kr., diskonterede omkostninger

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab (Ocrevus)	Lægemiddel	180.934	173.903	354.837
	Ydelser på hospital	13.528	10.800	24.329
	Patienttid og transport	5.688	4.003	9.691
	Total	200.150	188.706	388.856
Alemtuzumab (Lemtrada)	Lægemiddel	252.344	146.129	398.473
	Ydelser på hospital	26.758	13.931	40.689
	Patienttid og transport	11.173	8.478	19.651
	Total	290.275	168.538	458.813
Inkrementel omkostning		-90.125	20.168	-69.957

Over et 2-årigt perspektiv, som Medicinrådet har defineret som relevant tidshorisont i protokollen, er behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er altså både forbundet med lavere samlede omkostninger og hvis man ser isoleret på anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med alemtuzumab (Lemtrada).

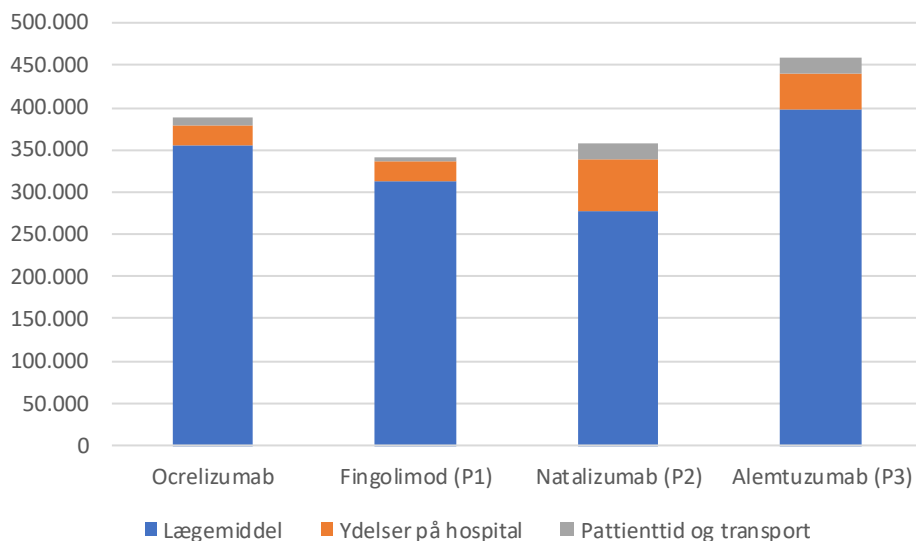
Var den valgte tidshorisont på fx 4 år, ville resultatet af sammenligningen mellem ocrelizumab (Ocrevus) og alemtuzumab (Lemtrada) givetvis se anderledes ud, da patienter i behandling med alemtuzumab (Lemtrada) som udgangspunkt ikke skal modtage behandling i år 3 og 4. En betydelig andel, som dog stadig estimeres til at være under halvdelen af patienterne(7), vil modtage et enkelt behandlingsforløb mere indenfor de første 5 år af første behandling. Sammenlignes behandlingsomkostningerne over en 4-årig periode vurderer Amgros på baggrund af tidligere økonomiske analyser(7), at omkostningerne forbundet med behandling med alemtuzumab (Lemtrada) vil være væsentligt lavere end behandling med ocrelizumab (Ocrevus).

Sammenfatning

Overordnet konkluderer Amgros, at behandling med ocrelizumab (Ocrevus) over et 2-årigt perspektiv er forbundet med højere omkostninger end behandling med fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri) uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne. Over et 2-årigt perspektiv er omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) lavere end omkostningerne forbundet med behandling med alemtuzumab (Lemtrada). Tidligere økonomiske analyser har dog vist at omkostningerne forbundet alemtuzumab (Lemtrada) over et 4-årigt perspektiv medfører betragteligt lavere gennemsnitlige årlige omkostninger, da kun enkelte patienter har behov for behandling i år 3 og 4, hvorfor Amgros finder det sandsynligt at omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) vil være højere end omkostningerne til behandling med alemtuzumab (Lemtrada) over en tidshorisont på 4 år i stedet for de 2, som er defineret i Medicinrådets protokol(1).

De samlede behandlingsomkostninger over to år er illustreret i figuren nedenfor.

Figur 1: Samlede behandlingsomkostninger over 2 år, kr., diskonterede omkostninger



Sensitivitetsanalyser

Hvorledes omkostningerne vurderes i et 1- eller 2-årigt perspektiv betyder ikke det store for analysens resultater, da doseringen af ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri) ikke ændres over tid.

Da den samlede behandlingspris på tværs af alle alternativer, i meget høj grad udgøres af lægemiddelpriisen, er analysens resultater ubetinget mest følsom overfor prisniveauet på lægemidlerne. Nuværende og fremtidige rabatter på lægemidlerne vil derfor påvirke analysens resultater betragteligt. Ingen af lægemidlerne doseres vægtafhængigt, hvorfor analysens resultater ikke påvirkes af patientens vægt.

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Tidshorizonten for budgetkonsekvensanalysen er 2 år i lighed med tidshorizonten i omkostningsanalysen. Amgros har desuden foretaget en analyse der illustrerer de samlede budgetkonsekvenser ved forskelligt markedsoptag. Budgetkonsekvenserne bygger på omkostningsanalysen præsenteret i foregående afsnit undtagen patientomkostninger.

Patientpopulation og markedsandel

Budgetkonsekvenserne er beregnet under antagelsen, at det samlede antal patienter i 2. linjebehandling for RMS, i udgangspunktet er 2.420. De ca. 2.420 patienter antages i dag at modtage behandling med enten fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) eller alemtuzumab (Lemtrada). Ansøger er kommet frem til estimatet for patientpopulationens størrelse ved at omregne salgsdata fra DLI til et estimeret antal patienter i behandling. Fordelingen af patienter i hhv. P1, P2 og P3 er ligeledes beregnet på baggrund af salgsdata fra DLI. Ansøger antager, at 58 % af de 2.420 patienter er i behandling med fingolimod (Gilenya), 37 % af patienterne er i behandling med natalizumab (Tysabri) og 4 % er i behandling med alemtuzumab (Lemtrada). Ansøger forventer, at den samlede population på 2.420 patienter stiger med 3 % årligt med henvisning til Sundhedsstyrelsens rapport "Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet 2016". Stigningen på 3 % fordeles forholdsmæssigt på behandlingsalternativerne i budgetkonsekvensanalysen. Desuden antager ansøger, at ingen patienter dør, og at alle patienter (hhv. med eller uden ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling) starter behandling på anden linje i første budgetår.

Tabellen nedenfor illustrerer på baggrund af ovenstående antagelser den forventede udvikling i antallet af RMS-patienter, der vil modtage hhv. fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada) de næste år, såfremt ocrelizumab (Ocrevus) anbefales af Medicinrådet som mulig standardbehandling. Ansøger antager at ingen patienter vil blive behandlet med ocrelizumab (Ocrevus) hvis Medicinrådet ikke anbefaler lægemidlet som mulig standardbehandling.

Tabel 9: Forventet antal patienter de kommende år uden ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling

Lægemiddel	År 1	År 2
Ocrelizumab (Ocrevus)	0	0
Fingolimod (Gilenya) (P1)	1.412	1.454
Natalizumab (Tysabri) (P2)	901	928
Alemtuzumab (Lemtrada) (P3)	107	110
Antal patienter i alt	2.420	2.492

Godkendes ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling forventer Roche, at 10 % af patienterne i P1 og P2 og 50 % af patienterne i P3 vil modtage behandling med ocrelizumab (Ocrevus) i både år 1 og 2. Antal patienter i forskellige behandlinger er illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 10: Forventet antal patienter de kommende år med ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling

Lægemiddel	År 1	År 2
Ocrelizumab (Ocrevus)	285	293
Fingolimod (Gilenya) (P1)	1.271	1.309
Natalizumab (Tysabri) (P2)	811	835
Alemtuzumab (Lemtrada) (P3)	54	55
Antal patienter i alt	2.420	2.492

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Medicinerådet har ikke defineret en populationsstørrelse i protokollen. Ansøger har derfor forsøgt at estimere populationsstørrelserne ved at omregne salgsdata fra DLI til antal af patienter i behandling med fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada). Ansøger antager, at størrelsen af hhv. P1, P2 og P3 svarer til det estimerede antal behandling med hhv. fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) og alemtuzumab (Lemtrada). Denne tilgang til estimeringen af populationsstørrelserne er behæftet med nogen usikkerhed, men det er Amgros' vurdering, at tilgangen er acceptabel, da enhver estimering af hvor mange patienter, der findes i hver subpopulation, vil være behæftet med usikkerhed.

Ansøger har ikke underbygget antagelsen om forventet fremtidigt markedsoptag på 10 % i P1 og P2 og 50 % i P3, men Amgros vurderer at antagelsen virker plausibel.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, P1

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1), illustreret i nedenstående tabel.

Tabel 11: Budgetkonsekvenser ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter i P1, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Scenarie	Behandling	År 1	År 2	Total år 1-2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke mulig standardbehandling	Fingolimod (Gilenya)	243,0	248,3	491,3
	Total	243,0	248,3	491,3
Ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling	Fingolimod (Gilenya)	218,7	223,5	442,2
	Ocrelizumab (Ocrevus)	27,5	27,9	55,4
	Total	246,2	251,4	497,6
Budgetkonsekvens		<u>3,2</u>	<u>3,1</u>	<u>6,3</u>

I både år 1 og år 2 vil en anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) føre til øgede omkostninger på hhv. 3,2 mio. kr. og 3,1 mio. kr. i år 1 og år 2 svarende til en meromkostning på 6,3 mio. kr. over tidshorizonten på 2 år.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, P2

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2), illustreret i nedenstående tabel.

Tabel 12: Budgetkonsekvenser ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter i P2, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Scenarie	Behandling	År 1	År 2	Total år 1-2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke mulig standardbehandling	Natalizumab (Tysabri)	155,6	160,1	315,7
	Total	155,6	160,1	315,7
Ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling	Natalizumab (Tysabri)	140,0	144,1	284,1
	Ocrelizumab (Ocrevus)	17,5	17,8	35,4
	Total	157,5	161,9	319,5
Budgetkonsekvens		<u>2,0</u>	<u>1,8</u>	<u>3,8</u>

I både år 1 og år 2 vil en anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) føre til øgede omkostninger på hhv. 2 mio. kr. og 1,8 mio. kr. i år 1 og år 2 svarende til en meromkostning på 3,8 mio. kr. over tidshorizonten på 2 år.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed, P3

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab (Tysabri) og fingolimod (Gilenya) ikke er en mulighed (P3), illustreret i nedenstående tabel.

Tabel 13: Budgetkonsekvenser ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter i P3, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Scenarie	Behandling	År 1	År 2	Total år 1-2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke mulig standardbehandling	Alemtuzumab (Lemtrada)	29,9	18,6	48,5
	Total	29,9	18,6	48,5
Ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling	Alemtuzumab (Lemtrada)	14,9	9,3	24,3
	Ocrelizumab (Ocrevus)	10,4	10,6	21,0
	Total	25,3	19,9	45,2
Budgetkonsekvens		<u>-4,5</u>	<u>1,2</u>	<u>-3,3</u>

Over tidshorisonten på 2 år vil anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling medføre reducerede behandlingsomkostninger for patienter i populationen. Over tidshorisonten vil de samlede budgetkonsekvenser være 3,3 mio. kr. lavere end hvis ocrelizumab (Ocrevus) ikke anbefales som mulig standardbehandling. Ses budgetkonsekvenserne i et længere perspektiv fx over 4 år vurderer Amgros at anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) ikke vil medføre nogen besparelse, da patienter i behandling med alemtuzumab (Lemtrada) i vidt omfang undgår behandling i år 3 og 4.

Samlede budgetkonsekvenser

Overordnet konkluderer Amgros, at anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling potentielt kan medføre meromkostninger over en 2-årig tidshorizont på ca. 6,8 mio. kr. Antagelserne, der ligger til grund for denne vurdering, bygger efter Amgros' vurdering på et noget konservativt markedsoptag, samt en besparelse i P3, som næppe holder over en længere tidshorizont. Overordnet estimerer Amgros dog at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) vil være relativt begrænsede.

Sensitivitetsanalyser

Amgros mener at der er tale om relativt konservative betragtninger ift. markedsoptag. Betydning af et øget markedsoptag er derfor illustreret i de følgende sensitivitetsanalyser udarbejdet af Amgros.

I den følgende analyse antages et markedsoptag på 25 % i år 1 og 50 % i år to på tværs af alle tre populationerne.

Foretages analyserne med disse antagelser om markedsoptag ser resultaterne af budgetkonsekvensanalyserne for hhv. P1, P2 og P3 således ud:

Tabel 14: Budgetkonsekvenser ved alternativt markedsoptag ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter i P1, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Scenarie	Behandling	År 1	År 2	Total år 1-2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke mulig standardbehandling	Fingolimod (Gilenya)	243,0	248,3	491,3
	Total	243,0	248,3	491,3
Ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling <i>(25 % markedsoptag år 1 og 50 % år 2)</i>	Fingolimod (Gilenya)	182,3	123,7	305,9
	Ocrelizumab (Ocrevus)	68,6	140,5	209,2
	Total	250,9	264,2	515,1
Budgetkonsekvens		<u>7,9</u>	<u>15,9</u>	<u>23,8</u>

Tabel 15: Budgetkonsekvenser ved alternativt markedsoptag ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter i P2, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Scenarie	Behandling	År 1	År 2	Total år 1-2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke mulig standardbehandling	Natalizumab (Tysabri)	155,6	160,1	315,7
	Total	155,6	160,1	315,7
Ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling <i>(25 % markedsoptag år 1 og 50 % år 2)</i>	Natalizumab (Tysabri)	116,7	80,0	196,7
	Ocrelizumab (Ocrevus)	43,8	89,7	133,5
	Total	160,5	169,7	330,2
Budgetkonsekvens		<u>4,9</u>	<u>9,6</u>	<u>14,5</u>

Tabel 16: Budgetkonsekvenser ved alternativt markedsoptag ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til patienter i P3, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Scenarie	Behandling	År 1	År 2	Total år 1-2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke mulig standardbehandling	Alemtuzumab (Lemtrada)	29,9	18,6	48,5
	Total	29,9	18,6	48,5
Ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling <i>(25 % markedsoptag år 1 og 50 % år 2)</i>	Alemtuzumab (Lemtrada)	22,4	6,3	28,7
	Ocrelizumab (Ocrevus)	5,2	10,6	15,8
	Total	27,6	16,9	44,5
Budgetkonsekvens		-2,3	-1,7	-4,0

Lægges et alternativt markedsoptag på hhv. 25 % og 50 % i år 1 og år 2 til grund for beregningen af budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling vil det potentielt betyde en samlet merudgift på ca. 34 mio. kr. over en 2-årig tidshorizont.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor nødvendigvis ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Fremtidige rabatter på ocrelizumab (Ocrevus), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) alemtuzumab (Lemtrada), vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at Roche har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri) alemtuzumab (Lemtrada). Analysen gør det muligt at estimere de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af attackvis multipel sklerose. 2017;1–15.
2. Herbild L, Nørregaard J. Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose En analyse af omkostningerne i sygehusvæsenet. 2012;
3. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Ocrevus (ocrelizumab). 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Gilenya (fingolimod).
5. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Tysabri (natalizumab).
6. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Lemtrada (alemtuzumab).
7. Amgros. Afrapportering, Mavenclad (cladribin). 2017;

Høringssvar ocrelizumab RMS

Roche har ingen indvendinger i forhold til den givne kategorisering af Ocrevus til RMS. Derimod har vi nogle rettelser til rapporten, som vi ser frem til bliver rettet.

Generel kommentar: < tegnet er anvendt forkert gennem hele rapporten. < betyder efter vores opfattelse mindre end. Der bør alle steder, hvor < er anvendt, anvendes >, betydende større end.

Generel kommentar: Det bør klart fremgå i rapporten, hvilke sammenligningsmetoder, der anvendes for hver sammenligning. Vi vil derfor foreslå at der i afsnit 6.1.1 skrives: Følgende studier indgår i den **indirekte** komparative analyse af klinisk merværdi. Længere henne i afsnittet er det korrekt anført, at det er en narrativ analyse.

I afsnit 6.2.1. bør anføres: **Følgende studier indgår i en narrativ analyse af klinisk merværdi.**

I afsnit 6.3.1 bør anføres: **Følgende studier indgår i en indirekte komparativ analyse af klinisk merværdi.**

Side 16 - Behandlingsophør grundet bivirkninger. Ocrelizumab har en ikke dokumenterbar merværdi overfor fingolimod. Kan du forklare hvorfor den ender med at være 'ikke dokumenterbar' - både den absolute og relative værdi er i favør for ocrelizumab? Fagudvalgets begrundelse kan synes mangelfuld: Fagudvalget angiver således, at der kun er et lille frafald i studierne, hvilket giver et meget spinket grundlag for sammenligningen. Dette er også tilfældet i CARE-MS I & II studierne, hvor der trods alt er givet 'ingen klinisk merværdi'. Endvidere vurderer fagudvalget, at kravene til bivirkningsmonitorering i fingolimod studiet var særligt restriktive. Hvis dette var tilfældet, ville jeg forvente at dette var nævnt i tabel 1 - oversigt over relevant effektmål. I tabel 1 står for både Alvorlige uønskede hændelser og : Behandlingsophør grundet bivirkninger: *Ikke specificeret i studiet*. Vi vurderer at dette ikke bør have indflydelse i denne sammenligning, da TRANSFORM studiet er et randomiseret, dobbelt-blindet, dobbelt-dummy studie, hvorved den mulige effekt af en evt. særlig overvågenhed overfor bivirkninger bør udlignes, da denne overvågenhed er gældende for begge forsøgsarme. Da vi sammenligner forskellen mellem den aktive arm og komparator, bør dette ikke have indflydelse på resultatet i den indirekte analyse.

Side 20 linje 7 fra neden: Der står: .. mens natalizumab giver anledning til flere uønskede hændelser end placebo Dette mener vi bør ændres til: .. mens natalizumab giver anledning til **færre** uønskede hændelser end placebo

Side 23 under CARE-MS I - linje 2: .. frem konsekutive dage ... ændres til **fem** konsekutive dage

Side 23 under CARE-MS II - linje 3: .. frem konsekutive dage ... ændres til **fem** konsekutive dage

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	20.06.2018
Dokumentnummer	20880
Versionsnummer	1.1
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Medicinrådets konklusion

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.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet 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 Medicinrådet:

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

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 betydende 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 lysning 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 febernedsettende, 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 væsentligheds-kriterier. 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 (%) (inklusive 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 resultat afsnittet, 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 attacker 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 attacker 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 evidens kvalitet). Fagudvalget baserer især denne vurdering på, at der var ingen klinisk merværdi på de to kritiske effektmål.

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

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
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 evidenskvalitet).

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
<i>Alder, middel (år)</i>	37,1 / 36,9	37,2 / 37,4	33,2 / 33,0	35,8 / 34,8
<i>Kvinder (%)</i>	65,9 / 66,2	65,0 / 67,0	65 / 65	65 / 66
<i>EDDS score ved baseline</i>	2,86 / 2,75	2,78 / 2,84	2,0 / 2,0	2,7 / 2,7
<i>Gennemsnitlig sygdomsvarighed (år)</i>	6,74 / 6,25	6,72 / 6,68	-- / --	-- / --
<i>Tidligere behandling med DMT (%) Inklusiv interferon</i>	26,2 / 28,6	27,1 / 24,7	0 / 0	100 / 100
<i>Tidligere behandling med interferon (%)</i>	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 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.

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.

Tablet 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 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.

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</u> for effektmålene vedvarende sygdomsforværring, SAEs, årlig attackrate og behandlingsophør pga. bivirkninger.• <u>Høj risiko for bias</u> for NEDA.	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*.

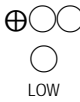
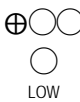
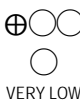
c. For effektmålet NEDA i OPERA I og II er der anvendt end modificeret ITT-analyse, hvor et markant antal patienter er frasorteret i analysen (samlet blev 10,2% og 16,5% af randomiserede patienter i henholdsvis ocrelizumab- og interferon-grupperne sorteret fra før analysen). Evidensniveauet nedgraderes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


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 for analysen). Evidensniveauet nedgraderes med et niveau, men er allerede meget lavt på baggrund af *indirectness* og *imprecision*.

Ansøgning om vurdering af klinisk
merværdi for Ocrevus® (ocrelizumab) til
behandling af voksne patienter med
attakvis multipel sklerose (RMS) med aktiv
sygdom defineret ved kliniske eller
radiologiske fund

Indhold

1	Basis information.....	4
2	Forkortelser	5
3	Forord	6
3.1	Resumé.....	6
4	Litteratursøgning	7
4.1	Relevante studier.....	8
4.2	Hovedkarakteristika for de inkluderede studier	10
5	De kliniske spørgsmål	10
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sclerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?.....	11
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	12
5.1.2	Resultater per studie	16
5.1.3	Komparativ analyse ocrelizumab vs fingolimod.....	23
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sclerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?.....	29
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	29
5.2.2	Resultater per studie	33
5.2.3	Komparativ analyse ocrelizumab vs natalizumab.....	34
5.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sclerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?	36
5.3.1	Præsentation af relevante studier.....	36
5.3.2	Resultater per studie	40
5.3.3	Komparativ analyse ocrelizumab vs alemtuzumab	42
6	Andre overvejelser	46
7	Referencer	47
8	Appendiks	49
8.1	Appendiks 1: Litteratursøgning	49
8.2	Appendiks 2: Hovedkarakteristika for de inkluderede studier.....	57
8.2.1	Studiekarakteristika – ocrelizumab	57
8.2.2	Studiekarakteristika - fingolimod	64
8.2.3	Studiekarakteristika - natalizumab.....	76

8.2.4	Studiekarakteristika - alemtuzumab.....	79
8.3	Appendiks 3: Resultater per studie	88
8.3.1	Ocrelizumab.....	88
8.3.2	Fingolimod	94
8.3.3	Natalizumab.....	100
8.3.4	Alemtuzumab	102
8.4	Appendiks 4: Resultater per PICO (klinisk spørgsmål).....	106
8.4.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med atakvis multipel sclerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?.....	106
8.4.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med atakvis multipel sclerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?	109

Oversigt over tabeller

Tabel 1 Kontaktinformation	4
Tabel 2 Oversigt over lægemidlet [1].	4
Tabel 3. Relevante studier inkluderet i vurderingen.	8
Tabel 4. Liste over effektmål.	11
Tabel 5. Beskrivelse af studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.	13
Tabel 6. Responder analyse OPERA I & II (pooled data)[20].	20
Tabel 7. Sammenligning mellem ocrelizumab og fingolimod	28
Tabel 8. Beskrivelse af studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.	30
Tabel 9. Netværksmetaanalyse for ocrelizumab vs. natalizumab	36
Tabel 10. Beskrivelse af studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3.	37
Tabel 11 Netværksmeta-analyse ocrelizumab vs. alemtuzumab	45
Tabel 12. In- og eksklusionskriterier fra ocrelizumab - RMS ansøgning.....	49
Tabel 13 Oversigt over ekskluderede fuldtekstartikler	52
Tabel 14 (A2a) OPERA I.....	57
Tabel 15 (A2b) OPERA II.....	60
Tabel 16 (A2c) TRANSFORMS	64
Tabel 17 (A2d) FREEDOMS	66
Tabel 18 (A2e) FREEDOMS II.....	70
Tabel 19 (A2f) AFFIRM	76
Tabel 20 (A2g) CARE MS I	79
Tabel 21 (A2h) CARE MS II	83
Tabel 22 (A3a). Resultater fra OPERA I.....	88
Tabel 23 (A3b). Resultater fra OPERA II.....	90
Tabel 24 (A3c). Resultater fra OPERA I og OPERA II	92
Tabel 25 (A3d). Resultater fra TRANSFORMS (data fra 12 måneder)	94
Tabel 26 (A3e). Resultater fra FREEDOMS	96
Tabel 27 (A3f). Resultater fra FREEDOMS II	98
Tabel 28 (A3g). Resultater fra AFFIRM	100
Tabel 29 (A3h). Resultater fra CARE-MS I.....	102
Tabel 30 (A3i). Resultater fra CARE-MS II.....	104
Tabel 31 (A4a). Resultater refererer til "Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sclerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?"	106
Tabel 32 (A4b). Resultater refererer til " Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sclerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?"	109

1 Basis information

Tabel 1 Kontaktinformation

Name	Birte Agular
Title	Country Medical Lead
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 24 88 60 33
E-mail	Birte.agular@roche.com
Name	Anne Kolbye
Title	Value Demonstration Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 42 14 29 50
E-mail	anne.kolbye@roche.com

Tabel 2 Oversigt over lægemidlet [1].

Proprietary name	OCREVUS
Generic name	Ocrelizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Roche a/s
ATC code	L04AA36
Pharmacotherapeutic group	Selektivt immunsupprimerende middel
Active substance(s)	Ocrelizumab
Pharmaceutical form(s)	Koncentrat til infusionsvæske
Mechanism of action	Ocrelizumab bindes til CD20, som er selektiv udtrykt af visse B-celler. Når ocrelizumab bindes til B-celler, der udtrykker CD20, dræber det cellen ved at forårsage antistof-afhængig celle-medieret cytotoxicitet og, i mindre omfang, komplementafhængig cytotoxicitet.
Dosage regimen	Den første dosis på 600 mg administreres som to, separate intravenøse infusioner; først som infusion af 300 mg efterfulgt to uger senere af endnu en infusion af 300 mg. Efterfølgende doser af Ocrevus administreres som enkeltinfusioner af 600 mg intravenøst hver 6. måned. Første efterfølgende dosis af 600 mg skal administreres seks måneder efter første infusion af første dosis. Der bør være mindst 5 måneder mellem hver dosis Ocrevus

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Ocrevus er indiceret til behandling af voksne patienter med attackvis multipel sclerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller ved radiologiske fund.
Other approved therapeutic indications	Ocrevus er indiceret til behandling af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, graden af handicap samt radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja
Combination therapy and/or co-medication	Følgende præmedicineringer skal administreres inden hver Ocrevus-infusion for at mindske hyppighed og sværhedsgrad af infusionsrelaterede reaktioner (se Infusionsrelaterede reaktioner i pkt. 4.4 for yderligere tiltag til at reducere infusionsrelaterede reaktioner): <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg intravenøs methylprednisolon (eller tilsvarende) ca. 30 minutter inden hver Ocrevus-infusion; - antihistamin ca. 30-60 minutter inden hver Ocrevus-infusion; Derudover kan præmedicinering med antipyretisk middel (fx paracetamol) overvejes ca. 30-60 minutter inden hver Ocrevus-infusion.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Ocrevus 300 mg koncentrat til infusionsopløsning
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

µg	Mikrogram	CDP-24	Bekræftet sygdomsforværring efter 24 uger
ABCR	Avonex (intramuskulær interferon beta-1a) 30 µg, Betaferon subkutan interferon beta-1b 250 µg, Copaxone (glatiramer acetate), Rebif (subkutan interferon beta-1a) 22 µg/ 44 µg	DMT	Sygdomsmodificerende behandling
AE	Uønsket hændelse	EDSS	Expanded Disability Status Score
ALEM	Alemtuzumab	EOD	Hver anden dag
ARR	Årlig attackrate	FDA	USA Food and Drug Administration
CDP	Bekræftet sygdomsforværring	FIN	Fingolimod
CDP-12	Bekræftet sygdomsforværring efter 12 uger	GA	Glatiramer acetat
		Gd+	Gadoliniumopladende
		HR	Hazard Ratio
		IFN	Interferon
		IFN beta-1a	interferon beta-1a

IFN beta-1b	interferon beta-1b	QD	En gang daglig
IM	intramuskulær	QW	En gang om ugen
ITC	Indirekte behandlings-sammenligning	RR	Rate ratio
ITT	Intention-To-Treat	RMS	Attaktvis (recidiverende) multipel sclerose
mg	Milligram	RRMS	Recidiverende remitterende multipel sclerose
MRI	Magnetic resonance imaging	SAE	Alvorlig uønsket hændelse
MS	Multipel sclerose	SC	subkutan
NAT	Natalizumab	SPMS	Sekundær progressiv multipel sclerose
NMA	Netværks metaanalyse	SR	Systematisk review
NNT	Number Needed to Treat	TERI	Teriflunomid
OCR	Ocrelizumab	TIW	Tre gange om ugen
OR	Odds Ratio	ULN	Øvre grænse for normal
PEG-IFN β -1A	Peginterferon beta-1a		
PPMS	Primær progressiv multipel sclerose		

3 Forord

Ocrelizumab (Ocrevus[®]) er godkendt af EMA til behandling af voksne patienter med attaktvis multipel sclerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller radiologiske fund [1]. Ocrelizumab-behandling er målrettet et helt nyt target i behandlingen af multipel sclerose, idet ocrelizumab selektivt depleterer B-celler, der udtrykker CD20.

Godkendelsen af ocrelizumab til RMS er baseret på resultater fra OPERA I og OPERA II studierne [2], to identiske fase III studier, som undersøger effekten af ocrelizumab hos patienter med recidiverende multipel sclerose sammenlignet med IFN beta-1a 44 μ g 3 gange/uge. I EPAR'en for ocrelizumab opsummeres resultaterne af studierne i følgende konklusion af den kliniske effekt: 'Confirmatory clinical efficacy data from two identically designed pivotal studies in RMS were provided. In both trials the primary endpoint and most secondary endpoints were met. The effect of ocrelizumab treatment in the RMS patients is statistically significant, clinically relevant, and consistent across the majority of study endpoints [3]'.

Formålet med denne ansøgning er at belyse de relevante kliniske spørgsmål vedr. ocrelizumab (Ocrevus[®]) til RMS med henblik på, at Medicinrådet kan vurdere generel ibrugtagning af præparatet til behandling af patienter med recidiverende multipel sclerose.

Den endelige ansøgning gennemgår de, for de kliniske spørgsmål, relevante studier, effektmål og øvrige overvejelser, som Medicinrådet har efterspurgt på baggrund af den foreløbige ansøgning samt protokollen i forbindelse med vurdering af den kliniske merværdi af Ocrevus[®] til behandling af RMS.

3.1 Resumé

I overensstemmelse med protokollen af 18. dec. 2017, er der foretaget litteratursøgning for at afsøge relevante publikationer på området, som resulterede i identifikation af 24 artikler samt yderligere 3 hånd søgte artikler. Efter fuldtækt gennemgang blev 11 artikler, omhandlende pivotale studier for

ocrelizumab, fingolimod, natalizumab og alemtuzumab, inkluderet i nærværende rapport. De identificerede pivotale studier inkluderede både placebo og IFN beta-1a behandling som komparatorer. Da ocrelizumab i OPERA I & II er sammenlignet med IFN beta-1a, har Medicinrådet ønsket, at der laves en indirekte behandlingssammenligning efter 'Bucher metoden' for at sammenligne studier, som inkluderer IFN beta-1a som komparator, mens studier, der har placebo som komparator blot ønskes sammenlignet narrativt. Denne metode til komparativ analyse, som inkluderer narrative sammenligninger, anser ansøger for at være behæftet med særdeles stor bias, hvorfor ansøger i stedet havde anbefalet udførelse af analysen via en netværksmetaanalyse.

Ved gennemgang af de kliniske spørgsmål og de relevante effektmål vurderes der at være signifikant større relativ sandsynlighed for bedre effekt ved behandling med ocrelizumab end med fingolimod, mens der vurderes at være numerisk større relativ sandsynlighed for bedre effekt ved behandling med ocrelizumab end med natalizumab og alemtuzumab.

4 Litteratursøgning

Der er gennemført systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende reciderende-remitterende multipel sclerose og ocrelizumab. Elektronisk søgning blev foretaget i MEDLINE/Pubmed samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder termer, som er beskrivende for området (relapsing remitting multipel sclerosis, RRMS eller RMS). Der er søgt på lægemiddel/komparators generiske og handelsnavn, samt alternative navne for nogle komparatorer. Søgestrategien kan ses i [appendiks 8.1](#).

To medarbejdere screenede uafhængigt af hinanden alle referencer på titel- og abstractniveau efter fastlagte in- og eksklusionskriterier (se [appendiks 8.1](#)) i referencehåndteringsværktøj, og fuldtekstreferencer blev udvalgt til gennemgang. Ved usikkerhed om hvorvidt en reference, på titel- og abstractniveau lever op til in- og eksklusionskriterierne, blev disse referencer udvalgt til fuldtekstgennemgang. Ved eventuel uenighed blev en 3. part (medical peer) involveret. Herefter blev fuldtekstreferencer gennemlæst af Medical Manager. Ekskluderede fuldtekstreferencer med begrundelse fremgår af separat bilag (se [appendiks 8.1](#)). Den fulde søgning og selektion fremgår af PRISMA flow-diagrammer (se [appendiks 8.1](#)).

I alt blev 27 artikler (25 fra PubMed + 2 fra Cochrane) udvalgt til fuldtekstgennemgang, 24 artikler fra hhv. gennemgang af MEDLINE/PubMed og Cochrane Central, samt 3 hånd søgte artikler. Femten artikler (13 fra PubMed og 2 fra Cochrane) blev ekskluderet (se skema over eksklusionsårsager i [appendiks 8.1](#)), og 12 artikler blev inkluderet i nærværende rapport.

Dato for litteratursøgninger: 9. februar 2018 og 10. februar 2018 blev søgning foretaget i hhv. PubMed/MEDLINE og Cochrane Central.

4.1 Relevante studier

Tabel 3. Relevante studier inkluderet i vurderingen.

Reference (author, title, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Arnold, D. L., Fisher, E., Brinar, V. V. et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. <i>Neurology</i> 2016;87(14):1464.[4]	CARE-MS I + CARE MS II (MRI-data)	NCT00530348 NCT00548405	2007-2011	3
Calabresi PA, 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. <i>Lancet Neurol.</i> 2014;13(6):545-56.[5]	FREEDOMS II	NCT00355134	2006-2011	1
Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2010;362(5):402-15.[6]	TRANSFORMS	NCT00340834	2006-2011	1
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. <i>Lancet.</i> 2012;380(9856):1819-28.[7]	CARE-MS I	NCT00530348	2007-2009	3
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. <i>Lancet.</i> 2012;380(9856):1829-39.[8]	CARE-MS II	NCT00548405	2007-2011	3
Hauser et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med.</i>	OPERA I & OPERA II	NCT01247324 NCT01412333	2011-2015	1, 2, 3

2017 Jan 19;376(3):221-234[2]				
Havrdova, E., Galetta, S., Hutchinson, M. 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[9]	AFFIRM (NEDA data)	NCT00027300	2001-2005	2
Kappos L, Radue EW, 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.[10]	FREEDOMS	NCT00289978	2006-2009	1
Kappos L, Radue EW, O'Connor P 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[11]	FREEDOMS	NCT00289978	2006-2009	1
Khatri B, Barkhof F, Comi G. 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]	TRANSFORMS (NEDA-data)	NCT00340834	2006-2011	1
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.[13]	AFFIRM	NCT00027300	2001-2005	2
Rudick, R. A., Miller, D. Hass, S. et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. Ann Neurol 2007; 62(4): 335 [14]	AFFIRM (HRQoL)	NCT00027300	2001-2005	2
*when multiple clinical questions are defined in the protocol				

4.2 Hovedkarakteristika for de inkluderede studier

Hovedkarakteristika for de inkluderede studier er præsenteret i tabellerne 16-23 (A2a-A2h) – [Appendiks 8.2](#). Der redegøres for relevante forskelle imellem studierne i afsnittene 5.1.1, 5.2.1, og 5.3.1. Resultater per studie gennemgås i afsnittene 5.1.2, 5.2.2 og 5.3.2, idet der redegøres for relevante effektmål, og de komparative analyser findes i afsnit 5.1.3, 5.2.3 og 5.3.3. Resultater for alle inkluderede studier findes i tabellerne i [Appendiks 8.3](#).

5 De kliniske spørgsmål

Til besvarelse af de kliniske spørgsmål anvendes for ocrelizumab 2 studier (OPERA I & OPERA II), som er to identisk designede fase III studier. Resultaterne i studierne er bemærkelsesværdigt konsistente og bekræfter den signifikante effekt af ocrelizumab til RMS. Derudover anvendes 3 studier (TRANSFORMS, FREEDOMS & FREEDOMS II) til besvarelse af klinisk spørgsmål nr. 1 vedr. fingolimod, 1 studie (AFFIRM) til besvarelse af klinisk spørgsmål nr. 2 vedr. natalizumab og 2 studier (CARE-MS I & CARE-MS II) til besvarelse af kliniske spørgsmål 3 vedr. alemtuzumab.

Medicinrådet har til vurderingen af den sammenlignelige effekt ikke ønsket, at data analyseres via en netværksmetaanalyse som anbefalet af ansøger (Roche NMA – Oktober 2017) [15], som inkluderede alle godkendte behandlinger til RMS/RRMS (i alt 46 studier blev inkluderet i netværksmetaanalysen), som blev evalueret i en komplet Bayesiansk netværksmetaanalyse, som fulgte rekkommendationerne beskrevet i NICE DSU TSD 2 (2011). De kliniske spørgsmål bliver derfor, efter anbefaling fra Medicinrådet, forsøgt besvaret gennem indirekte behandlingssammenligninger (ITC), og hvor dette ikke er muligt pga. forskelle i komparator, anvendes narrativ sammenligning.

Tilgangen, der er brugt for at udføre den indirekte sammenligning, er 'Bucher metoden' som beskrevet af Bucher (1997, 1999)[16, 17][13,14] og Bland [18] [15]. Bucher ITC er lavet på en Hazard Ratio skala for effektmålet 'vedvarende sygdomsforværring', på en relativ risiko skala for 'årlig attackrate' og en Odds Ratio skala for 'alvorlige uønskede hændelser', 'behandlingsophør grundet bivirkninger' og 'NEDA'.

Inden den indirekte sammenligning blev lavet, blev data, som anvendte den samme sammenligning – altså OPERA I & II for ocrelizumab vs. IFN beta-1a sammenligningen, og CARE-MS I & II for alemtuzumab vs. IFN beta-1a sammenligningen – metaanalyseret som foreskrevet ved anvendelse af *meta* package in R.

Følgende er valgt til beskrivelse af de enkelte effektmåls relative forskel:

Vedvarende sygdomsforværring: Beskrives ved HR i beregningerne. Da alle studier rapporterer vedvarende sygdomsforværring som HR, vil det ikke give mening at omregne disse til RR. HR beregner risikoen for hændelsen i hele det omtalte tidsinterval, mens RR blot vurderer risikoen for en hændelse i behandlingsgruppen i forhold til kontrolgruppen uden at tage hensyn til tidsintervallet.

Alvorlige uønskede hændelser: Beskrives ved RR efter Medicinrådets ønske.

Årlig attackrate: Beskrives ved RR efter Medicinrådets ønske.

NEDA: Beskrives ved OR. OR beskriver sammenhængen mellem to variable, og er et forhold mellem de to odds (chance), mens RR beskriver forholdet mellem to risikorater. Ved positive outcome, som her ved NEDA, bruges oftest OR, hvilket også afspejles i nogle af referencerne, mens NEDA i andre blot er beskrevet ved relativ forbedring. NEDA bliver, som et binært effekt mål, ofte analyseret i en statistisk model med korrektion af kovariater f.eks vha. logistisk regression. OR vil i disse tilfælde være det naturlige relative mål for effekten.

Behandlingsophør grundet bivirkninger: Beskrives ved RR efter Medicinrådets ønske.

Livskvalitet: Der er ikke lavet ikke lavet risikoberegninger.

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

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.

Intervention

Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned. Første dosis gives som 300 mg to gange med to ugers mellemrum. Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. (eller tilsvarende) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsættende, fx paracetamol.

Komparator

Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.

Effektmål

Tabel 4. Liste over effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte værdier)
Vedvarende sygdomsforværring (indtræder under opfølgingsperioden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint
Årlig attackrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal attacker per patient/år	Forskel på 0.1 attack per patient/år
NEDA	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0.5 SD
MRI	Mindre vigtig	-	-	-
Kognitiv funktion	Mindre vigtig	-	-	-
Bekvemmelighed	Mindre vigtig	-	-	-

* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 anmodes i protokollen om sammenligning af ocrelizumab og fingolimod, og det vurderes relevant at anvende følgende studier:

Ocrelizumab: OPERA I & OPERA II.

Fingolimod: TRANSFORMS, FREEDOMS & FREEDOMS II

De udvalgte studier er beskrevet i Tabel 5.

Tabel 5. Beskrivelse af studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.

Studier anvendt i besvarelse af klinisk spørgsmål 1: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?					
	OPERA I	OPERA II	TRANSFORMS	FREEDOMS	FREEDOMS II
Reference	Hauser 2017[2]	Hauser 2017[2]	Cohen 2010[6] Khatri 2012 [12]	Kappos 2010[10] Kappos 2011[11]	Calabresi 2014[5]
Intervention	Ocrelizumab 600 mg hver 24. uge	Ocrelizumab 600 mg hver 24. uge	Fingolimod 1,25 mg oralt, én gang dagligt Fingolimod 0,5 mg oralt, én gang dagligt	Fingolimod 1,25 mg oralt, én gang dagligt Fingolimod 0,5 mg oralt, én gang dagligt	Fingolimod 1,25 mg oralt, én gang dagligt Fingolimod 0,5 mg oralt, én gang dagligt
Komparator	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutant, x 3 ugentligt	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutant, x 3 ugentligt	Interferon beta-1a (Avonex), intramuskulært, 30 µg x 1 ugentligt	Placebo for ovenstående	Placebo for ovenstående
Design	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Inklusionskriterier	EDSS score mellem 0-5,5 ved screening Mindst 2 kliniske attacker inden for de sidste 2 år eller ét klinisk attack inden for det sidste år før screening	Som OPERA I	EDSS score mellem 0-5,5 ved screening Mindst 2 kliniske attacker inden for de sidste 2 år eller ét klinisk attack inden for det sidste år før screening	EDSS score mellem 0-5,5 ved screening Mindst 2 kliniske attacker inden for de sidste 2 år eller ét klinisk attack inden for det sidste år før screening	EDSS score mellem 0-5,5 ved screening Mindst 2 kliniske attacker inden for de sidste 2 år eller ét klinisk attack inden for det sidste år før screening
Alder	18-55	18-55	18-55	18-55	18-55
Type MS	Recidiverende	Recidiverende	Recidiverende-remitterende	Recidiverende-remitterende	Recidiverende-remitterende
Opfølgningstid	96 uger	96 uger	12 måneder	24 måneder	24 måneder
Baseline karakteristika					
Alder, middel, (år)	37,1/36,9	37,2/37,4	35,8/36,7/36,0	37,4/36,6/37,2	40,9/40,6/40,1
Kvinder (%)	65,9/66,2	65,0/67,0	68,8/65,4/67,8	68,8/69,6/71,3	76/77/81
EDSS score ved baseline	2,86/2,75	2,78/2,84	2,21/2,24/2,19	2,4/2,3/2,5	2,5/2,4/2,4
Sygdomsvarighed i år	6,74/6,25	6,72/6,68	7,3/7,5/7,4	8,4/8,0/8,1	10,8/10,4/10,6

Deltagere med tidligere DMT (%)	26,2/28,6	27,1/24,7	58,5/55,2/56,3	39,6/42,6/40,4	78/74/73
Deltagere med tidligere interferon behandling	19,9/21,0	19,2/18,0	49,1/50,8/47,6	Ikke oplyst	66/61%/59%
Definition af effektmål	Definitionerne er gengivet på originalsproget for at undgå misforståelser ifm. oversættelse.				
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger) (CDP12)	Confirmed disability progression sustained for 12- the initial event of neurologic worsening had to occur during the 96-week, double-blind, double-dummy treatment period, but could be confirmed in the open-label extension phase or in the safety follow-up period.	Som OPERA I	Progression of disability was defined as a one-point increase in the EDSS score (or a half-point increase for patients with a baseline score ≥ 5.5) that was confirmed 3 months later in the absence of relapse.	The key secondary end point was the time to confirmed disability progression, defined as an increase of one point in the EDSS score (or half a point if the baseline EDSS score was equal to 5.5), confirmed after 3 months, with an absence of relapse at the time of assessment and with all EDSS scores measured during that time meeting the criteria for disability progression.	Time to disability progression (1 point EDSS change [0,5 point if baseline EDSS was $>5,0$]) confirmed at 3 months
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Standard definition according to ICH Guidelines for Clinical Safety Data Management, definitions and Standards for Expedited Reporting	Som OPERA I	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified
Årlig attackrate	Relapses that were attributable to multiple sclerosis only in the absence of fever or infection; persisted for over 24 hours; were immediately preceded by a stable or improving neurologic state for at least 30 days; and were accompanied by objective neurologic worsening consistent with an increase of at least half a step on the	Som OPERA I	Relapse was defined as new, worsening, or recurrent neurologic symptoms that occurred at least 30 days after the onset of a preceding relapse, that lasted at least 24 hours without fever or infection, and that were accompanied by an increase of at least half a point on the EDSS or an increase of at least one point in two functional-systems	The primary end point was the annualized relapse rate, defined as the number of confirmed relapses per year. To constitute a confirmed relapse, the symptoms must have been accompanied by an increase of at least half a point in the EDSS score, of one point in each of two EDSS functional system scores, or of two points in one EDSS functional-system	A relapse was confirmed when it was accompanied by an increase of at least half a step ($0 \cdot 5$) on the EDSS, an increase of 1 point on two different functional systems of the EDSS, or 2 points on one of the functional systems (excluding bowel, bladder, or cerebral functional systems).

	EDSS, 2 points in one EDSS functional system score, or 1 point in each of two or more EDSS functional system scores (pyramidal, ambulation, cerebellar, brainstem, sensory, or visual)		scores or of at least two points in one functional-system score (excluding changes in bowel or bladder function and cognition).	score (excluding scores for the bowel–bladder or cerebral functional systems).	
NEDA	No evidence of disease activity is defined as: no protocol-defined relapses, no 12-week CDP events, no new/enlarging T2 lesions, and no gadolinium-enhancing lesions	Som OPERA I	Disease-free status was defined as absence of gadolinium-enhancing (Gd+) lesions, new/enlarging T2 lesions, confirmed relapses and 3-month confirmed disability progression.[12]	Disease-free status was defined by the absence of Gd+ T1 lesions, new/enlarging T2 lesions and confirmed relapses and no 3-month confirmed disability progression [11]	Data vedr. NEDA er ikke publiceret, derfor ingen definition
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified
Livskvalitet	The change in the physical-component summary score of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36, on which scores range from 0 to 100, and higher scores indicate better physical health–related quality of life) from baseline to week 96	Som OPERA I	SF-36 ikke målt	SF-36 ikke målt	SF-36 ikke målt

Væsentlige forskelle mellem studierne

Der er nogle væsentlige forskelle mellem studierne på ocrelizumab og fingolimod. Der er en længere sygdomsvarighed i fingolimod studierne ift. ocrelizumab studierne, især ift. FREEDOMS og FREEDOMS II.

Endvidere er andelen af patienter, der tidligere har fået disease modifying treatment (DMT), forskellig mellem studierne med fingolimod og ocrelizumab, herunder andelen af patienter, der tidligere har fået interferoner. Selv om det kliniske spørgsmål drejer sig om patienter, der har sygdomsaktivitet på 2. linje behandling, og dermed fx har svigtet behandling på interferoner, giver dette bias i sammenligningen af studierne.

I den indirekte sammenligning, der foretages mellem ocrelizumab i OPERA studierne og fingolimod i TRANSFORMS studiet, er der stor forskel på hvor mange patienter, der tidligere har modtaget interferoner – i OPERA studierne er det knap 20 %, mens det i TRANSFORMS studiet er omkring 50 %. Patienter, der tidligere har været i behandling med interferon, og som har oplevet attacker på behandlingen, vil sandsynligvis ikke have nogen særlig effekt af at få interferon-behandling igen – dvs. effekten vil svare til placebo. I TRANSFORMS studiet vil effekten af interferon-behandling derfor sandsynligvis være lavere end effekten i OPERA studierne – og derved vil patienterne behandlet med fingolimod få en forholdsmæssig større behandlingseffekt sammenlignet med interferon i TRANSFORMS studiet i forhold til forskellen mellem ocrelizumab og interferon i OPERA studierne.

En anden væsentlig forskel mellem OPERA I & II og TRANSFORMS er den forskellige opfølgningstid. TRANSFORMS studiet havde en opfølgningstid på kun 48 uger, mens OPERA studierne havde opfølgningstid på 96 uger. Da data fra TRANSFORMS studiet således er mindre modne end resultaterne fra OPERA, kan dette misforhold føre til bias i det sammenlignende behandlingsestimat, især mht. vedvarende sygdomsforværring (CDP12), som forudsætter en 12 ugers periode, hvor forværringen bekræftes.

Endelig er den aktive komparator i TRANSFORMS studiet et andet interferon (interferon beta-1a 30 µg – Avonex) end komparator anvendt i OPERA studierne (interferon beta-1a 44 µg – Rebif). Den indirekte sammenligningsmodel, som er anvendt i denne ansøgning antager, at disse to interferoner har præcis samme effekt og sikkerhedsprofil, hvilket ikke er påvist i fx EVIDENCE studiet [19].

5.1.2 Resultater per studie

Resultaterne, til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 for de udvalgte effektmål, er beskrevet ganske kort nedenfor og er endvidere angivet i tabellerne i [appendiks 8.3](#), hvor den præcise kilde til data også er anført.

OPERA I & II studierne var to ens designede fase III studier. I dette afsnit præsenteres resultaterne for hvert af studierne separat samt de poolede data. I den komparative analyse, overfor de af Medicinrådet definerede komparatorer, er der foretaget en metaanalyse af data fra OPERA I & II.

Ocrelizumab studier

I OPERA studierne blev ocrelizumab infusioner, 600 mg hver 6. måned, sammenlignet med IFN beta-1a (Rebif) 44 µg subkutant givet 3 gange per uge i 96 uger.

OPERA I – Tabel 22 (A3a) [2,3]

Tallene i nedenstående oversigt er hentet fra Hauser et al [2] og EPAR[3].

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant lavere forekomst (7,6 %; CI 5,0 til 10,2) af sygdomsforværring efter 96 uger sammenlignet med IFN beta-1a (12,2 %; CI 9,0 til 15,4) svarende til en

absolut reduktion på -4,6 procentpoint (-8,7 til -0,5). Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,57 (CI 0,37 til 0,90; p=0,0139) til fordel for ocrelizumab.

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en lavere forekomst (6,9 %; CI 4,4-9,4) af alvorlige uønskede hændelser efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (7,8 %; CI 5,2 til 10,4), svarende til en absolut risiko reduktion på -1,0 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,88 (CI 0,53 til 1,43) til fordel for ocrelizumab.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant lavere årlig attackrate (0,16; CI 0,12 til 0,20) efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (0,29; CI 0,24 til 0,36) svarende til en absolut reduktion på -0,13 (CI -0,20 til -0,06). Dette svarer til en relativ risiko på 0,54 (0,40-0,72; p<0,001) til fordel for ocrelizumab.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant højere forekomst (47,9 %; CI 42,9 til 52,9) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (29,2 %; CI 24,7 til 33,7) svarende til en absolut forskel på 18,7 procentpoint (CI 11,9 til 25,5). Dette svarer til en Odds Ratio på 2.23 % (CI 1.66-3.00; p<0,001) til fordel for ocrelizumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en lavere forekomst (3,2 %; CI 1,5-4,9) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (6,4 %; CI 4,0 til 8,8) svarende til en absolut risiko reduktion på -2,9 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,52 (CI 0,27 til 1.00) til fordel for ocrelizumab.

Livskvalitet

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en stigning i SF-36 PCS på 0,04 (CI -0,86 til 0,93) efter 96 ugers behandling sammenlignet med et fald for IFN beta-1a på 0,66 (-1,59 til 0,28) svarende til en forskel på -0,69 point (CI -0,41 til 1,80). Dette svarer til en estimeret absolut forskel på 0,69 point (CI -0,41 til 1,80; p=0,22) til fordel for ocrelizumab.

MRI

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,02 med ocrelizumab i forhold til 0,29 med IFN beta-1a (94 % lavere antal læsioner med ocrelizumab; p<0,001). Samtidig var det totale gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2 læsioner 0,32 med ocrelizumab i forhold til 1,41 med IFN beta-1a (77 % lavere antal læsioner med ocrelizumab; p<0,001). Det meste af den nye eller nyligt forøgede læsionaktivitet på T2-vægtet MR i ocrelizumabgruppen forekom mellem baseline og uge 24. Fra uge 24 til uge 48 var antallet af læsioner 94 % lavere i ocrelizumabgruppen i forhold til IFN beta-1a gruppen og 98 % lavere i ocrelizumabgruppen i forhold til IFN beta-1a-gruppen fra uge 48 til uge 96 (data findes ikke i tabel A3a).

OPERA II – Tabel 23 (A3b) [2, 3]

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant lavere forekomst (10,6 %; CI 7,5 til 13,6) af sygdomsforværring efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (15,1 %; CI 11,7 til 18,5) svarende til en absolut reduktion på -4,5 procentpoint (CI 9,0 til 0,0). Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,63 (CI 0,42 til 0,92; p=0,0169) til fordel for ocrelizumab.

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en lavere forekomst (7,0 %; CI 4,6 til 9,4) af alvorlige uønskede hændelser efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (9,6 %; CI 6,8 til 12,4) svarende til en absolut relativ forskel på -2,6 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,73 (CI 0,46 til 1.15) til fordel for ocrelizumab.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant lavere årlig attackrate (0,155; CI 0,12 til 0,20) sammenlignet med IFN beta-1a (0,290; CI 0,23 til 0,36) svarende til en absolut reduktion på -0,135 (CI -0,20 til -0,06). Dette svarer til en relativ risiko på 0,532 (0,397 til 0,714; p<0,0001) til fordel for ocrelizumab.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant højere forekomst (47,5 %; CI 42,5 til 52,5) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (25,1 %; CI 20,7 til 29,5) svarende til en absolut forskel på 22,4 procentpoint (CI 15,7 til 29,1). Dette svarer til en Odds ration på 2,70 (CI 1,98-3,68; p<0,001) til fordel for ocrelizumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en lavere forekomst (3,8 %; CI 2,0 til 5,6) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (6,0 %; CI 3,7 til 8,3) svarende til en absolut relativ reduktion på -2,1 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,64 (CI 0,35 til 1,18) til fordel for ocrelizumab.

Livskvalitet

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en stigning i SF-36 PCS på 0,326 (CI -0,55 til 1,20) efter 96 ugers behandling sammenlignet med et fald for IFN beta-1a på -0,833 point (-1,76 til 0,09) svarende til en absolut forskel på 1,159 point (CI 0,051 til 2,268; p=0,04).

MRI

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,02 med ocrelizumab i forhold til 0,42 med IFN beta-1a (95 % lavere antal læsioner med ocrelizumab; p<0,001). Samtidig var det totale gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2 læsioner 0,33 med ocrelizumab i forhold til 1,90 med IFN beta-1a (83 % lavere antal læsioner med ocrelizumab; p<0,001). Det meste af den nye eller nyligt forøgede læsionaktivitet på T2-vægtet MR i ocrelizumabgruppen forekom mellem baseline og uge 24. Fra uge 24 til uge 48 var antallet af læsioner 96 % lavere i ocrelizumabgruppen i forhold til IFN beta-1a-gruppen og 97 % lavere i ocrelizumabgruppen i forhold til IFN beta-1a-gruppen fra uge 48 til uge 96 [2]. (Data findes ikke i tabel A3b)

OPERA I & II - Pooled data – Tabel 24 (A3c) [2],[3]

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Den poolede analyse viste ligeledes, at patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant lavere forekomst (9,1 %; CI 7,1 til 11,1) af vedvarende sygdomsforværring efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (13,6 %; CI 11,3 til 15,9) svarende til en absolut reduktion på -4,5 procentpoint (CI -7,5 til -1,5). Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,60 (CI 0,45-0,81; p=0,0006) til fordel for ocrelizumab.

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en lavere forekomst (6,9 %; CI 5,2 til 8,6) af alvorlige uønskede hændelser efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (8,7 %; CI 6,8 til 10,6) svarende til en absolut relativ reduktion på -1,8 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,79 (CI 0,57 til 1,11) til fordel for ocrelizumab.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant lavere årlig attackrate (0,156; CI 0,131 til 0,186) efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (0,291; 0,250 til 0,339) svarende til en absolut reduktion på -0,135 (CI -0,19 til -0,08). Dette svarer til en relativ risiko på 0,535 (CI 0,435 til 0,650; p<0,0001) til fordel for ocrelizumab.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en signifikant højere forekomst (47,7 %; CI 44,2 til 51,2) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (27,1 %; CI 23,9 til 30,3) svarende til en absolut forskel på 20,6 procentpoint (CI 15,8 til 25,4). Dette svarer til en Odds ratio på 2,45 (CI 1,97 til 3,03; p<0,001) til fordel for ocrelizumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med ocrelizumab havde en lavere forekomst (3,5 %; CI 2,2 til 4,8) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 96 ugers behandling sammenlignet med IFN beta-1a (6,2 %; CI 4,6 til 7,8) svarende til en absolut relativ reduktion på -2,7 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen. Dette svarer til en relativ risiko på 0,57 (CI 0,36 til 0,89) til fordel for ocrelizumab.

Livskvalitet

SF-36 PCS score var sekundært endepunkt i OPERA I & II studierne. I den poolede analyse steg SF-36 PCS scoren fra baseline til uge 96 i ocrelizumabgruppen (0,152; CI -0,474 til 0,777) og faldt i IFN beta-1a gruppen (-0,767; CI -1,424 til -0,109). Denne forskel var signifikant (0,918; CI 0,135 til 1,702; p = 0,02)[2, 3]

Ændringen fra baseline til uge 96 i SF-36 MCS score viste ikke signifikant forbedring i ocrelizumab gruppen sammenlignet med IFN beta-1a gruppen for de poolede data. Selv om patienterne i ocrelizumabgruppen ikke viste signifikante forbedringer i SF-36 MCS score sammenlignet med IFN beta-1a gruppen, viste alle analyser en numerisk fordel for ocrelizumab. PRO score (Patient Reported Outcome) blev bibeholdt eller forbedret i begge OPERA studier ved uge 96 i ocrelizumabgruppen sammenlignet med IFN beta-1a gruppen [20]. Det er et vigtigt mål for patienter at bibeholde deres nuværende funktionsniveau [21].

Livskvalitet - Responder analyse

Analyser til vurdering af den relative risikoreduktion for patienter med forbedret eller forværret SF-36 PCS og MCS scores blev udført ved anvendelse af observerede cases (dvs. der er ikke indsat erstatninger for manglende data). 5 point blev anvendt som mål for en klinisk betydningsfuld ændring (bedring eller forværring) af symptomer. Patienter, der har opnået 5 points hhv. forbedring eller forværring, er anført i

nedenstående Tabel 6. En 5 points ændring svarer stort set til en halv SD og er den hyppigst anvendte tærskelværdi for MS.

Tabel 6. Responder analyse OPERA I & II (pooled data)[20].

Forbedring i QoL målt som andel af patienter med en 5 points forøgelse i SF-36, fra baseline til uge 96 (RR > 1 antyder at ocrelizumab er gavnlig)							
		n	Patient with Event n (%)	RR	95% Lower CL	95% Upper CL	p-value (Wald)
SF-36 PCS	OCR 600mg	791	175 (22.1)				
	IFN beta-1a	783	141 (18.0)	1.23	1.01	1.50	0.0428
SF-36 MCS	OCR 600mg	791	239 (30.2)				
	IFN beta-1a	783	188 (24.0)	1.26	1.07	1.48	0.0058
Forværring i QoL målt som andel af patienter med en 5 points reduktion i SF-36, fra baseline til uge 96 (RR < 1 antyder at ocrelizumab er gavnlig)							
		n	Patient with Event n (%)	RR	95% Lower CL	95% Upper CL	p-value (Wald)
SF-36 PCS	OCR 600mg	646	115 (17.8)				
	IFN beta-1a	585	128 (21.9)	0.81	0.65	1.01	0.0632
SF-36 MCS	OCR 600mg	646	140 (21.7)				
	IFN beta-1a	585	134 (22.9)	0.95	0.77	1.17	0.6158

Analysen viser, at ved anvendelse af 5-point tærskelværdi svarende til 0,5 SD, har flere patienter i behandling med ocrelizumab en betydningsfuld forbedring i både PCS score (signifikant) og MCS score (ikke-signifikant) end patienter i behandling med IFN beta-1a.

MRI

Det totale antal Gd+ T1 læsioner blev i den poolede analyse reduceret signifikant med 94 % (ocrelizumab 0,02 vs IFN beta-1a 0,36; p<0,001) efter 96 ugers behandling med ocrelizumab, og nye eller forstørrede T2 hyperintense læsioner blev reduceret med 80 % (ocrelizumab 0,33 vs IFN beta-1a 1,68; p<0,001).

Antal patienter med Gd+ T1 læsioner i den poolede analyse efter 24 måneder var 5 patienter ud af 718 i ocrelizumabgruppen, sammenlignet med 112 patienter ud af 646 patienter i IFN beta-1a gruppen. Antal patienter med nye eller forstørrede T2 læsioner efter 24 måneder var 320 patienter ud af 827 i ocrelizumabgruppen, sammenlignet med 511 patienter ud af 829 i IFN beta-1a gruppen (Data findes ikke i tabel A3c) [20].

Fingolimod studier

I TRANSFORMS blev fingolimod 0,5 mg dagligt sammenlignet med IFN beta-1a (Avonex) 30 µg intramuskulært 1 gang om ugen i 12 måneder[6].

Tallene i nedenstående oversigt er hentet fra Cohen et al [6] og EPAR [22].

TRANSFORMS – Tabel 25 (A3d) [6] [22]

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Patienter behandlet med fingolimod havde en numerisk lavere forekomst af vedvarende sygdomsforværring efter 12 måneders behandling på 6 % (CI 3,8 til 8,2) sammenlignet med 8 % (CI 5,4 til 10,6) for IFN beta-1a svarende til en ikke signifikant forskel på -2 procentpoint (CI -5,4 til 1,4). Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,71 (CI 0,42 til 1,21; p=0,25).

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med fingolimod havde en højere forekomst (7 %; CI 4,6 til 9,4) af alvorlige uønskede hændelser efter 12 måneder sammenlignet med IFN beta-1a (5,8 %; CI 3,6 til 8,0) svarende til en absolut relativ forskel på -1,2 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 1,21 (CI 0,72 til 2,02) til fordel for IFN beta-1a.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med fingolimod havde en signifikant lavere årlig attackrate (0,161; CI 0,122 til 0,212) efter 12 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (0,331; CI 0,262 til 0,417) svarende til en absolut reduktion på -0,170 (CI -2,6 til -0,08). Dette svarer til en relativ risiko på 0,484 (CI 0,36-0,65; p<0,001) til fordel for fingolimod.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med fingolimod havde en signifikant højere forekomst (46 %; CI 41,3 til 50,7) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 12 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (34 %; CI 29,5 til 38,5) svarende til en absolut forskel på 12 procentpoint (CI 5,5 til 18,5). Dette svarer til en Odds Ratio på 1,64 (CI 1,25-2,16; p<0,001) til fordel for fingolimod.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med fingolimod havde en højere forekomst (5,6 %; CI 3,5 til 7,8) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 12 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (3,7 %; CI 1,9 til 5,5) svarende til en absolut relativ forskel på 1,89 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 1,51 (CI 0,81-2,80).

Livskvalitet

TRANSFORMS studiet har ikke rapporteret resultater for SF-36. I EPAR p50 [22] fremgår det, at efter 12 måneders behandling blev den gennemsnitlige ændring fra baseline for PRIMUS-QoL og UFIS samt EQ-5D utility score vurderet.

MR

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,23 med fingolimod efter 12 måneder i forhold til 0,51 med IFN beta-1a (p<0,001). Samtidig var det totale gennemsnitlige antal nye eller forstørrede hyperintense T2 læsioner 1,7 med fingolimod sammenlignet med 2,6 med IFN beta-1a (p=0,004).

Antal patienter med Gd+ T1 læsioner efter 12 måneder var 37 patienter ud af 354 i fingolimodgruppen, sammenlignet med 68 patienter ud af 374 patienter i IFN beta-1a gruppen. Antal patienter med nye eller

forstørrede T2 læsioner efter 12 måneder var 168 patienter ud af 372 i fingolimodgruppen, sammenlignet med 196 patienter ud af 361 i IFN beta-1a gruppen (Data findes ikke i tabel A3d).

[FREEDOMS -Tabel 26 \(A3e\)\[10, 11, 22\]](#)

Tallene i nedenstående oversigt er hentet fra Kappos et al og EPAR [10, 11, 22].

Det skal bemærkes, at komparator i dette studie var placebo, hvorfor data ikke er umiddelbart sammenlignelige med data for ocrelizumab.

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Patienter behandlet med fingolimod havde en signifikant lavere forekomst af vedvarende sygdomsforværring efter 24 måneders behandling på 17,7 % sammenlignet med 24,1 % for placebo svarende til en absolut forskel på 6,4 procentpoint. Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,7 (CI 0,52 til 0,96; $p=0,02$).

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med fingolimod havde en lavere forekomst (10,1 %) af alvorlige uønskede hændelser efter 24 måneders behandling sammenlignet med placebo (13,4 %) svarende til en absolut relativ reduktion på -3,3 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,76 (CI 0,52 til 1,10) til fordel for fingolimod.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med fingolimod havde en signifikant lavere årlig attackrate (0,18; CI 0,15 til 0,22) efter 24 måneders behandling sammenlignet med placebo (0,40; CI 0,34-0,47) svarende til en absolut reduktion på -0,22 (CI -0,26 til -0,17). Dette svarer til en relativ risiko på 0,45 (CI 0,35 til 0,58; $p<0,001$) til fordel for fingolimod.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med fingolimod havde en signifikant højere forekomst (33 %) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 24 måneders behandling sammenlignet med placebo (13 %) svarende til en absolut forskel på 20 procentpoint. Dette svarer til en Odds Ratio på 3,31 (CI 2,33 til 4,70) til fordel for fingolimod.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med fingolimod havde næsten samme forekomst (7,5 %) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 24 måneders behandling sammenlignet med placebo (7,7 %) svarende til en absolut relativ reduktion på 0,13 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko reduktion på 0,98 (CI 0,61 til 1,58).

Livskvalitet

FREEDOMS studiet har ikke rapporteret resultater for SF-36.

MR

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,2 med fingolimod efter 24 måneder i forhold til 1,1 med placebo ($p<0,001$). Samtidig var det totale gennemsnitlige antal nye eller forstørrede hyperintense T2 læsioner 2,5 med fingolimod sammenlignet med 9,8 med placebo ($p<0,001$).

Antal patienter med Gd+ T1 læsioner efter 24 måneder var 35 patienter ud af 343 i fingolimodgruppen, sammenlignet med 116 patienter ud af 332 patienter i placebogruppen. Antal patienter med nye eller forstørrede T2 læsioner efter 24 måneder var 183 patienter ud af 370 i fingolimodgruppen, sammenlignet med 267 patienter ud af 339 i placebogruppen. (Data findes ikke i tabel A3e).

FREEDOMS II Tabel 29 (A3f) [10, 22]

Tallene i nedenstående oversigt er hentet fra Calabresi et al [10, 22].

Det skal bemærkes, at komparator i dette studie var placebo, hvorfor data ikke er umiddelbart sammenlignelige med data for ocrelizumab.

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Patienter behandlet med fingolimod havde en numerisk lavere forekomst af vedvarende sygdomsforværring efter 24 måneders behandling på 25 % sammenlignet med 29 % med placebo svarende til en ikke-signifikant forskel på -4 procentpoint (CI -9,4 til 2,9). Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,83 (CI 0,61 til 1,12; $p=0,227$).

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med fingolimod havde en lavere forekomst (15 %) af alvorlige uønskede hændelser efter 24 måneder sammenlignet med placebo (13 %) svarende til en absolut relativ reduktion på -2,1 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 1,17 (CI 0,80 til 1,69) til fordel for fingolimod.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med fingolimod havde en signifikant lavere attackrate (0,21; CI 0,17 til 0,25) efter 24 måneders behandling sammenlignet med placebo (0,40; CI 0,34-0,48) svarende til en absolut reduktion på -0,19 (CI -0,24 til -0,14). Dette svarer til en relativ risiko på 0,52 (CI 0,40 til 0,66; $p<0,0001$) til fordel for fingolimod.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

FREEDOMS II studiet har ikke rapporteret resultater for NEDA.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med fingolimod havde højere forekomst (18 %) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 24 måneders behandling sammenlignet med placebo (10 %) svarende til en absolut relativ forskel på 8,0 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 1,77 (CI 1,22 til 2,57) til fordel for placebo.

Livskvalitet

FREEDOMS II studiet har ikke rapporteret resultater for SF-36.

MR

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,4 med fingolimod efter 24 måneder i forhold til 1,2 med placebo ($p<0,0001$). Samtidig var det totale gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2 læsioner 2,3 med fingolimod sammenlignet med 8,9 med placebo ($p<0,0001$).

Antal patienter med Gd+ T1 læsioner efter 24 måneder var 35 patienter ud af 269 i fingolimodgruppen, sammenlignet med 98 patienter ud af 256 patienter i placebogruppen. Antal patienter med nye eller forstørrede T2 læsioner efter 24 måneder var 131 patienter ud af 264 i fingolimodgruppen, sammenlignet med 186 patienter ud af 251 i placebogruppen. (Data findes ikke i tabel A3f)

5.1.3 Komparativ analyse ocrelizumab vs fingolimod

Sammenligning af data fra OPERA I & II med data for fingolimod er efter Medicinrådets ønske udført som en indirekte behandlingssammenligning (ITC) mellem data fra OPERA I, OPERA II og data fra TRANSFORMS studierne, samt som en narrativ sammenligning af data fra OPERA I & II med data fra FREEDOMS og FREEDOMS II, da komparator i FREEDOMS studierne var placebo.

Inden den indirekte sammenligning blev foretaget, blev data, som anvendte den samme sammenligning (OPERA I & II for ocrelizumab vs. IFN beta-1a) metaanalyseret separat for at finde den estimerede relative forskel mellem behandlingerne.

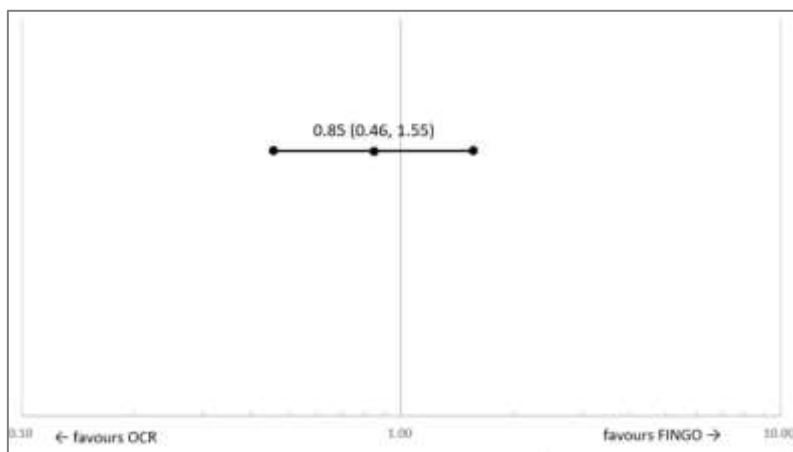
Resultaterne af analysen opsummeres nedenfor, idet der gøres opmærksom på, at der er forskel i studievarighed mellem de to sammenlignede studier. Der henvises endvidere til Tabel 31 (A4a) i [appendiks 8.4](#) for den samlede analyse samt metodebeskrivelse.

Da der ikke findes data for SF-36 i FREEDOMS studierne eller TRANSFORMS studiet, er det ikke muligt at lave en komparativ analyse for effektmålet livskvalitet.

ITC: OPERA I & OPERA II (24 måneders data) vs. TRANSFORMS (12 måneders data)

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger) – kritisk effektmål

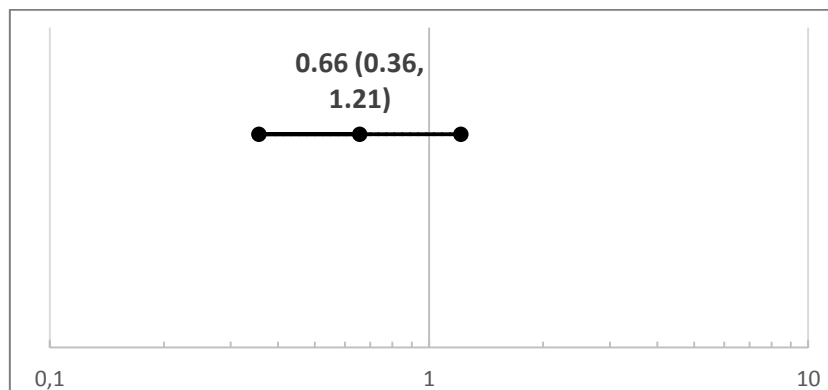
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på vedvarende sygdomsforværring på 3,15 procentpoint mellem ocrelizumab og fingolimod til fordel for ocrelizumab. Analysen viser en Hazard Ratio på 0,85 (CI 0,46-1,55) mellem behandlingerne til fordel for ocrelizumab.



Figur 1. Vedvarende sygdomsforværring – ITC ocrelizumab vs fingolimod

Alvorlige uønskede hændelser – kritisk effektmål

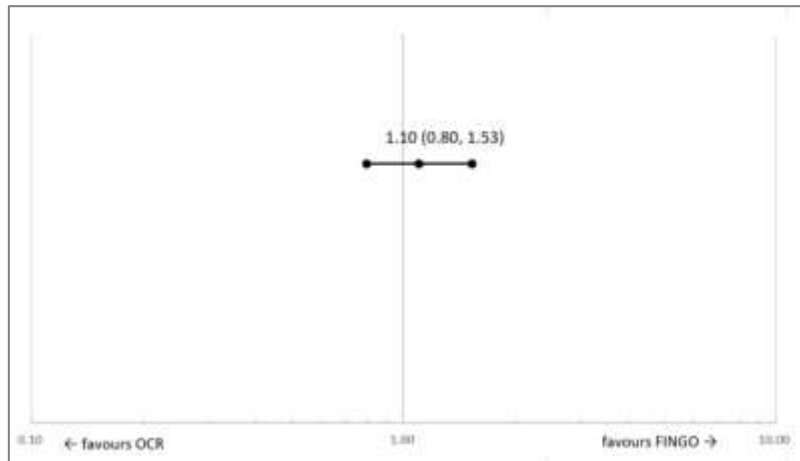
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på antallet af alvorlige uønskede hændelser på 2,38 procentpoint mellem ocrelizumab og fingolimod til fordel for ocrelizumab. Analysen viser en relativ risiko på 0,66 (CI 0,36 til 1,21) mellem behandlingerne til fordel for ocrelizumab.



Figur 2. Alvorlige uønskede hændelser – ITC ocrelizumab vs fingolimod

Årlig attackrate – vigtigt effektmål

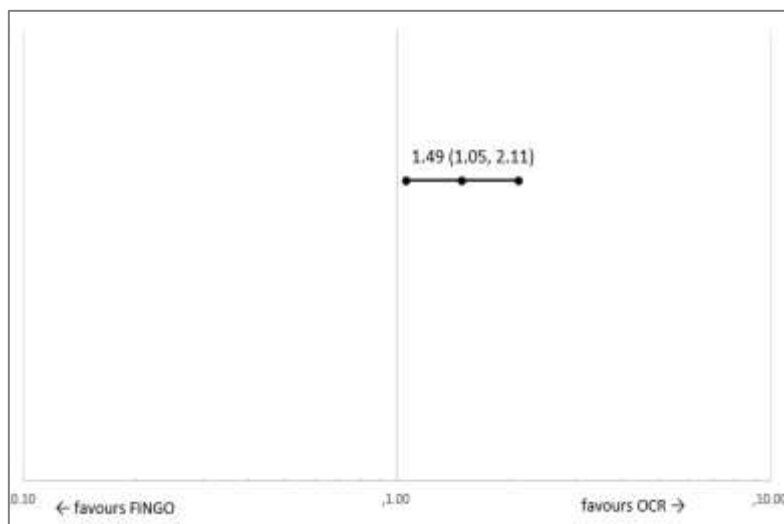
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på den årlige attackrate på -0,016 mellem ocrelizumab og fingolimod til fordel for fingolimod. Analysen viser en relativ risiko ratio på 1,10 (CI 0,80-1,53) mellem behandlingerne til fordel for fingolimod.



Figur 3. Årlig attackrate – ITC ocrelizumab vs fingolimod

No Evidence of Disease Activity (NEDA) – vigtigt effektmål

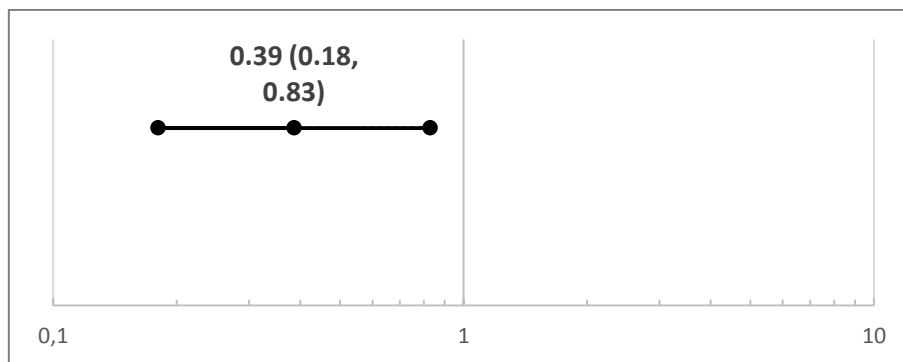
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på NEDA på -13.80 procentpoint mellem ocrelizumab og fingolimod til fordel for ocrelizumab. Analysen viser en Odds Ratio på 1,49 (CI 1,05 til 2,11) mellem behandlingerne til fordel for ocrelizumab. Ocrelizumab er superior mht. NEDA i forhold til fingolimod med et konfidensinterval, der ikke overskrider 1.



Figur 4. NEDA – ITC ocrelizumab vs fingolimod
(bemærk x-aksen er vendt om i dette effektmål)

Behandlingsophør grundet bivirkninger – vigtigt effektmål

Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på behandlingsophør grundet bivirkninger på 1,90 procentpoint mellem ocrelizumab og fingolimod til fordel for ocrelizumab. Analysen viser en relativ risiko på 0,39 (CI 0,18-0,83) mellem behandlingerne til fordel for ocrelizumab.



Figur 5. Behandlingsophør grundet bivirkninger – ITC ocrelizumab vs fingolimod

Livskvalitet – vigtigt effektmål

Da der ikke findes data for SF-36 i TRANSFORMS studiet, er det ikke muligt at lave en indirekte behandlingssammenligning for effektmålet livskvalitet.

MR- mindre vigtigt effektmål

I TRANSFORMS studiet blev antal Gd+ T1 læsioner reduceret med 55 % efter fingolimod behandling i 12 måneder, og nye eller forstørrede T2 læsioner blev reduceret med 35 % i forhold til IFN beta-1a. Til sammenligning reducerede ocrelizumab Gd+ T1 læsioner med 94 % og nye eller forstørrede T2 læsioner med 80 % efter 24 måneders behandling - en helt anden størrelsesorden end hvad der blev set med fingolimod. 5 patienter ud af 718 havde Gd+ T1 læsioner efter 24 måneders behandling med ocrelizumab [20] sammenlignet med 37 patienter ud af 354 patienter behandlet med fingolimod i 12 måneder.

Narrativ analyse - OPERA I & II vs. FREEDOMS I & II [2, 3, 10, 11]

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger) – kritisk effektmål

Ligesom i TRANSFORMS studiet var fingolimod i FREEDOMS II ikke signifikant bedre end placebo til at reducere forekomsten af vedvarende sygdomsforværring (fingolimod 25 % vs placebo 29 %; $p=0,25$). Kun i ét (FREEDOMS) ud af 3 studier har fingolimod signifikant reduceret vedvarende sygdomsforværring, om end med en moderat effektstørrelse, idet det bør tages i betragtning, at der sammenlignes med placebo

Outcome	OPERA I & II		FREEDOMS		FREEDOMS II	
	Ocrelizumab	IFN	Fingolimod	Placebo	Fingolimod	Placebo
CDP12	9.1%	13.6%	17.7%	24.1%	25 %*	29%
Absolute diff.	-4.5%		-6.4%		-4%	
SAEs	6.9%	8.7%	10.1%	13.4%	15%	13%
Absolute diff.	-1.8%		-3.3%		2.1%	
ARR	0.156	0.291	0.18	0.40	0.21	0,40
Absolute diff.	-0.135		-0.22		-0.19	
NEDA	47.7%	27.1%	33%	13%	NA	NA
Absolute diff.	20.6%		20%			
EWD AE	3.5%	6.2%	7.5 %	7.7 %	18%	10%
Absolute diff.	-2.7%		0.13%		8.0%	
SF-36 PCS	0.152	-0.767	NA	NA	NA	NA
Absolute diff.	0.918					
SF-36 MCS	1.62	1.13	NA	NA	NA	NA
Absolute diff.	0.49					

* Ikke-signifikant ift placebo

(fingolimod 17,7 % vs placebo 24,1 %; $p=0,02$). Til sammenligning reducerede ocrelizumab vedvarende sygdomsforværring signifikant i både OPERA I & II (ocrelizumab 9,1 % vs IFN beta-1a 13,6 %; $p=0,0006$).

Ud fra ovenstående data konkluderes det, at ocrelizumab har en bedre effekt på reduktion af vedvarende sygdomsforværring end fingolimod.

Alvorlige uønskede hændelser – kritisk effektmål

I FREEDOMS studiet var hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser lavere i gruppen behandlet med fingolimod ift. placebo (fingolimod 10,1 % vs placebo 13,4 %), mens det modsatte var tilfældet i FREEDOMS II studiet (fingolimod 15 % vs placebo 13 %). I begge OPERA studier oplevede færre patienter i behandling med ocrelizumab alvorlige uønskede hændelser i forhold til IFN beta-1a (OPERA I: ocrelizumab 6,9 % vs IFN beta-1a 7,8 %; OPERA II: ocrelizumab 7,0 % vs IFN beta-1a 9,6 %; OPERA I & II poollet; ocrelizumab 6,9 % vs IFN beta-1a 8,7 %). Igen er der langt større konsistens i data for ocrelizumab i forhold til fingolimod, ligesom sikkerhedsprofilen for ocrelizumab vurderes at være mere favorabel sammenlignet med fingolimod.

Årlig attackrate – vigtigt effektmål

I OPERA studierne var den årlige attackrate signifikant lavere for ocrelizumab (0,156) i forhold til IFN beta-1a (0,291). I både FREEDOMS og FREEDOMS II var den årlige attackrate signifikant lavere for fingolimod end for placebo (FREEDOMS: fingolimod 0,18 vs placebo 0,40; FREEDOMS II: fingolimod 0,21 vs placebo 0,40). Effekten på den årlige attackrate synes ikke at være forskellig mellem de to behandlinger.

No Evidence of Disease Activity (NEDA) – vigtigt effektmål

Der er kun publiceret resultater vedr. NEDA fra FREEDOMS - ikke fra FREEDOMS II. Op mod halvdelen af patienterne i OPERA studierne (47,7 %) opnåede NEDA ved behandling med ocrelizumab i forhold til godt en fjerdedel (27,1 %) af patienterne i IFN beta-1a behandling. I FREEDOMS studiet var andelen af patienter der opnåede NEDA på 33 % i forhold til 13 % på placebo. Den absolutte forskel mellem på den ene side ocrelizumab og IFN beta-1a og på den anden side fingolimod og placebo er af samme størrelsesorden – på ca. 20 %. Da fingolimod er sammenlignet med placebo, kunne man forvente en større effekt end for ocrelizumab, som er sammenlignet over for en aktiv behandling. Dette er dog ikke tilfældet, hvorfor ocrelizumab synes at være mere effektivt til at holde patienterne fri for sygdomsaktivitet end fingolimod, hvilket også blev bekræftet i den indirekte sammenligning med TRANSFORMS.

Behandlingsophør grundet bivirkninger – vigtigt effektmål

Andelen af patienter, der ophørte med behandlingen pga. bivirkninger, er stort set ens i de to behandlingsarme i FREEDOMS (fingolimod 7,5 % vs placebo 7,7 %), mens der var en del flere patienter, der ophørte med behandlingen i FREEDOMS II i fingolimod gruppen (18 %) sammenlignet med placebogruppen (10 %). I OPERA studierne ophørte 3,5 % af patienter i ocrelizumabgruppen med behandling i forhold til 6,2 % i IFN beta-1a, Dette viser, at ocrelizumab har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med fingolimod.

Livskvalitet – vigtigt effektmål

Da der ikke findes data for SF-36 i hverken FREEDOMS eller FREEDOMS II, er det ikke muligt at lave en sammenligning for effektmålet livskvalitet.

MR – mindre vigtigt effektmål

Ocrelizumabs gode kliniske effekt kan delvist forklares med dets næsten komplette suppression af Gd+ T1 læsioner og nye eller forstørrede T2 læsioner. Selv om FREEDOMS og FREEDOMS II studierne er placebokontrollerede studier, er reduktionen af Gd+ T1 læsioner med ocrelizumab væsentlig mere signifikant (relativ reduktion 94 % ift. IFN beta-1a) end med fingolimod (relativ reduktion: 82 % ift. placebo i FREEDOMS; relativ reduktion: 67 % ift. placebo i FREEDOMS II) [2, 5, 10]. Denne gode effekt af ocrelizumab på udvikling af Gd+ T1 læsioner afspejles også af, at kun 5 patienter ud af 718 havde aktive læsioner efter 24 måneders behandling med ocrelizumab [20], mens det forekom hos hhv. 35/343 patienter i FREEDOMS og hos 35/269 patienter i FREEDOMS II.

Konklusion på sammenligning mellem ocrelizumab og fingolimod

Sammenligningen mellem ocrelizumab og fingolimod i ovenstående indirekte og narrative analyse er behæftet med meget stor bias, og der må stilles spørgsmålstegn ved værdien af analysen, som er udført i denne ansøgning ift. hvis man havde anvendt andre metoder. Hvis man alligevel skal forsøge at konkludere, viste den indirekte behandlingssammenligning mellem OPERA I & II og TRANSFORMS, at der var større relativ sandsynlighed for at opnå NEDA med ocrelizumab i forhold til fingolimod. Endvidere viste sammenligningen (ITC), at der numerisk var større relativ sandsynlighed for at reducere vedvarende sygdomsforværring med ocrelizumab, mens det forholdt sig omvendt for reduktion af den årlige attackrate. Både incidensen af alvorlige uønskede hændelser og behandlingssophør pga. bivirkninger falder også numerisk ud til fordel for ocrelizumab. Den narrative analyse af FREEDOMS og FREEDOMS II støtter op under konklusionerne fra den indirekte behandlingssammenligning med TRANSFORMS, idet det også her konkluderes, at ocrelizumab er bedre på alle de af Medicinrådet definerede effektmål, med undtagelse af årlig attackrate, hvor behandlingerne vurderedes til at være ens.

Skeler man til den af Roche udarbejdede netværksmetaanalyse [15] (Tabel 7), hvor man har sammenlignet alle DMTs godkendt til behandling af RMS/RRMS, viser den, at ocrelizumab er bedre end fingolimod i forhold til reduktion i vedvarende sygdomsforværring samt reduktion af den årlige attackrate. NEDA er ikke vurderet i netværksmetaanalysen, men har i vores analyse vist sig også at være til fordel for ocrelizumab.

Tabel 7. Sammenligning mellem ocrelizumab og fingolimod

Resultater fra netværksmeta-analyse: ocrelizumab vs. fingolimod			
Outcome		NMA	95 % CI
CDP 12	HR	0.53	0.32-0.88
SAEs	OR	0.67	0.32-1.40
ARR	RR	0.73	0.54-0.96
EWD AEs	OR	1.40	0.56-3.60

Roche NMA Oktober 2017

5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sclerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.

Intervention

Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned. Første dosis gives som 300 mg to gange med to ugers mellemrum. Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. (eller tilsvarende) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsættende, fx paracetamol.

Komparator

Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge.

Effektmål

Se Tabel 4.

5.2.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anmodes i protokollen om sammenligning af ocrelizumab og natalizumab, og det vurderes relevant at anvende følgende studier:

Ocrelizumab: OPERA I og OPERA II.

Natalizumab: AFFIRM

De udvalgte studier er beskrevet i Tabel 8.

De i analysen anvendte studier er tabuleret nedenfor.

Tabel 8. Beskrivelse af studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Studier anvendt i besvarelse af klinisk spørgsmål 2			
Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med natalizumab ?			
	OPERA I	OPERA II	AFFIRM
Reference	Hauser 2017[2]	Hauser 2017[2]	Polman 2006[13] Rudick 2007 (QoL)[14]
Intervention	Ocrelizumab 600 mg hver 24. uge	Ocrelizumab 600 mg hver 24. uge	Natalizumab 300 mg intravenøst hver fjerde uge
Komparator	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutant, x 3 ugentligt	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutant, x 3 ugentligt	Placebo
Design	RCT	RCT	RCT
Inklusionskriterier	EDSS score mellem 0-5,5 ved screening. Mindst 2 kliniske attacke inden for de sidste 2 år eller ét klinisk attack inden for det sidste år før screening	Som OPERA I	EDSS score mellem 0-5,0 ved screening. Mindst ét medicinsk dokumenteret attack inden for det sidste år før screening
Alder	18-55	18-55	18-50
Type MS	Recidiverende	Recidiverende	Recidiverende-remitterende
Opfølgningstid	96 uger	96 uger	120 uger
Tidspunkt for primært endpoint	96 uger	96 uger	2 år
Baseline karakteristika			
Alder, middel, (år)	37,1/36,9	37,2/37,4	35,6/36,7
Kvinder (%)	65,9/66,2	65,0/67,0	72/67
EDSS score ved baseline	2,86/2,75	2,78/2,84	2,3/2,3
Sygdomsvarighed i år	6,74/6,25	6,72/6,68	5,0/6,0

Deltagere med tidligere DMT (%)	26,2/28,6	27,1/24,7	Ikke angivet
Deltagere med tidligere interferon behandling	19,9/21,0	19,2/18,0	Ikke angivet
Definition af effektmål	Definitionerne er gengivet på originalsproget for at undgå misforståelser ifm. oversættelse.		
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger) (CDP12)	Confirmed disability progression sustained for 12– the initial event of neurologic worsening had to occur during the 96-week, double-blind, double-dummy treatment period, but could be confirmed in the open-label extension phase or in the safety follow-up period.	Som OPERA I	The primary end point was the cumulative probability of sustained progression of disability, which was defined as an increase of 1.0 or more on the EDSS from a baseline score of 1.0 or more or an increase of 1.5 or more from a baseline score of 0 that was sustained for 12 weeks
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Standard definition according to ICH Guidelines for Clinical Safety Data Management, Definitions and Standards for Expedited Reporting, Topic E2	Som OPERA I	Definition not specified
Årlig attackrate	Relapses that were attributable to multiple sclerosis only in the absence of fever or infection; persisted for over 24 hours; were immediately preceded by a stable or improving neurologic state for at least 30 days; and were accompanied by objective neurologic worsening consistent with an increase of at least half a step on the EDSS, 2 points in one EDSS functional system score, or 1 point in each of two or more EDSS functional system scores (pyramidal, ambulation, cerebellar, brainstem,	Som OPERA I	Relapses were defined as new or recurrent neurologic symptoms not associated with fever or infection that lasted for at least 24 hours and were accompanied by new neurologic signs found by the examining neurologist

	sensory, or visual)		
NEDA	No evidence of disease activity is defined as: no protocol-defined relapses, no 12-week CDP events, no new/enlarging T2 lesions, and no gadolinium-enhancing lesions	Som OPERA I	No progression, no relapses, no gadolinium-enhancing lesions, no new or enlarging T2 lesions [9]
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified
Livskvalitet	The change in the physical-component summary score of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36, on which scores range from 0 to 100, and higher scores indicate better physical health-related quality of life) from baseline to week 96	Som OPERA I	SF-36 PCS

Der er efter vores opfattelse ikke forskelle i patient- eller studiekarakteristika af betydning for analysen. OPERA I & II studierne har IFN beta-1a som komparator, mens AFFIRM har placebo som komparator. Da komparator derfor er forskellig, kan der ikke laves en ITC mellem disse studier. Analysen vil derfor være af narrativ karakter, som vil være baseret på skøn og dermed risiko for bias.

5.2.2 Resultater per studie

Resultaterne, til besvarelse af det kliniske spørgsmål for de udvalgte effektmål, er beskrevet ganske kort nedenfor og er endvidere angivet i Tabel 22, Tabel 23, Tabel 24, og Tabel 28, [appendiks 8.3](#), hvor den præcise kilde til data også er anført.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 – sammenligning med natalizumab – er anvendt følgende studier:

Ocrelizumab: OPERA I og OPERA II

Natalizumab: AFFIRM

Der er under litteratursøgningen ikke identificeret studier, der sammenligner natalizumab med interferon, og dermed er der ikke fra Medicinrådets side ønsket en ITC, men blot en narrativ sammenligning mellem ocrelizumab og natalizumab.

OPERA I og II

Data for OPERA I og II er summeret i afsnit 5.1.2, hvortil der henvises.

AFFIRM – Tabel 28 (A3g) [9, 13, 14, 23]

Det skal bemærkes, at komparator i dette studie var placebo, hvorfor data ikke er umiddelbart sammenlignelige med data for ocrelizumab.

Data i dette afsnit er hentet fra Polman et al[13], Rudick et al[14], Havrdova et al[9] samt EPAR for natalizumab [23].

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Patienter behandlet med natalizumab havde en signifikant lavere forekomst af vedvarende sygdomsforværring efter 104 ugers behandling på 17 % sammenlignet med 29 % for placebo svarende til en signifikant forskel på 12 % (CI -16,5 til -6,7). Dette svarer til en Hazard Ratio på 0,58 (CI 0,43 til 0,77; $p=0,001$).

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med natalizumab havde en lavere forekomst (19 %) af alvorlige uønskede hændelser efter 104 ugers behandling sammenlignet med placebo (24 %) svarende til en absolut risiko reduktion på -5,1 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,79 (CI 0,61 til 1,01; $p=0,06$) til fordel for natalizumab.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med natalizumab havde en signifikant lavere attackrate (0,23; CI 0,19 til 0,28) efter 104 ugers behandling sammenlignet med placebo (0,73; CI 0,62 til 0,87) svarende til en absolut reduktion på -0,50 (CI -0,55 til -0,42). Dette svarer til en relativ risiko på -0,32 (CI 0,24 til 0,41; $p<0,001$) til fordel for natalizumab.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med natalizumab havde en signifikant højere forekomst (37 %) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 104 ugers behandling sammenlignet med placebo (7 %) svarende til en absolut

forskel på 30 procentpoint (CI 16,9 til 48,3). Dette svarer til en Odds Ratio på 7,42 (CI 4,66 til 11,81) til fordel for natalizumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med natalizumab havde en højere forekomst (6 %) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 104 ugers behandling sammenlignet med placebo (4 %) svarende til en absolut relativ forskel på 1,9 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 1,47 (CI 0,79 til 2,72) til fordel for placebo.

Livskvalitet

Patienter behandlet med natalizumab havde en stigning i SF-36 PCS på 0,67 efter 104 ugers behandling sammenlignet med et fald for placebo på -1,34, svarende til en forskel på 2,01 point ($p < 0,01$).

Patienter behandlet med natalizumab havde en stigning i SF-36 MCS på 2 efter 104 ugers behandling sammenlignet med et fald for placebo på -0,53, svarende til en forskel på 2,53 point ($p < 0,05$).

MR

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,1 med natalizumab efter 24 måneder i forhold til 1,2 med placebo ($p < 0,0001$). Samtidig var det totale gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2 læsioner 1,9 med natalizumab sammenlignet med 11,0 med placebo ($p < 0,0001$).

96 % af patienterne i natalizumabgruppen havde ingen Gd+ T1 læsioner efter 1 års behandling og 97 % af patienterne efter 2 år [23]. (Data findes ikke i tabel A3g).

5.2.3 Komparativ analyse ocrelizumab vs natalizumab

Sammenligning af data fra OPERA I & II med data fra AFFIRM er efter Medicinrådets ønske gennemført som en narrativ sammenligning, da komparator i AFFIRM studiet var placebo.

Effekt og tolerabilitet af natalizumab blev undersøgt i AFFIRM studiet [13], et randomiseret, placebo-kontrolleret studie (natalizumab 300 mg vs. placebo; 2:1) af 120 ugers varighed, mens effekt og tolerabilitet af ocrelizumab blev sammenlignet 1:1 med IFN beta-1a i studierne OPERA I og II [2]. Der vurderes ikke at være nævneværdige forskelle mellem studiepopulationerne i de to studier, dog er andelen af patienter, der er naive eller tidligere har været i DMT behandling ikke angivet i AFFIRM studiet.

Narrativ analyse - OPERA I & II vs. AFFIRM

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger) – kritisk effektmål

I OPERA studierne var andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring signifikant lavere i gruppen behandlet med ocrelizumab end med IFN beta-1a (9,1 % vs. 13,6 %). I AFFIRM studiet var andelen af patienter også signifikant lavere i gruppen behandlet med natalizumab end placebo (17 % vs. 29 %).

Sammenligning vanskeliggøres af, at IFN beta-1a i OPERA studierne tilsyneladende er bedre (13,6 %) til at reducere vedvarende sygdomsforværring end natalizumab i AFFIRM studiet (17 %).

Da ocrelizumab er signifikant bedre end IFN beta-1a i OPERA studierne kunne dette

Outcome	OPERA I & II		AFFIRM	
	Ocrelizumab	IFN	Natalizumab	Placebo
CDP12	9.1%	13.6%	17%	29%
Absolute diff.	-4.5%		-12%	
SAEs	6.9%	8.7%	19%	24%
Absolute diff.	-1.8%		-5.1%	
ARR	0.156	0.291	0.23	0.73
Absolute diff.	-0.135		-0.5	
NEDA	47.7%	27.1%	36.7%	7.2%
Absolute diff.	20.6%		29.5%	
EWD AE	3.5%	6.2%	6%	4%
Absolute diff.	-2.7%		1.9%	
SF-36 PCS	0.152	-0.767	0.67	-1.34
Absolute diff.	0.918		2.01	
SF-36 MCS	1.62	1.13	2	-0.53
Absolute diff.	0.49		2.53	

umiddelbart tolkes, således at effektstørrelsen af ocrelizumab måske kunne være større end for natalizumab. På grund af studiernes forskellighed er der dog næppe belæg for en sådan konklusion.

Alvorlige uønskede hændelser – kritisk effektmål

I AFFIRM studiet var hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser generelt meget højere end i OPERA studierne. I OPERA studierne oplevede færre patienter i behandling med ocrelizumab SAEs (6,9 %) i forhold til patienter i IFN beta-1a behandling (8,7 %). Det samme gør sig gældende i AFFIRM studiet (natalizumab 19 % vs placebo 24 %), om end forskellen er større, hvilket må tilskrives placebobehandlingen. Dette viser, at ocrelizumab har en sikkerhedsprofil, der er sammenlignelig med interferonerne.

Årlig attackrate – vigtigt effektmål

I OPERA studierne var den årlige attackrate signifikant lavere for ocrelizumab (0,156) i forhold til IFN beta-1a (0,291). I AFFIRM studiet var den årlige attackrate også signifikant lavere for natalizumab (0,23) end for placebo (0,73). Sammenligningen vanskeliggøres af, at effektstørrelsen for IFN beta-1a i OPERA studierne kun er en lille smule mindre end effekten af natalizumab i AFFIRM studiet.

No Evidence of Disease Activity (NEDA) – vigtigt effektmål

Op mod halvdelen af patienterne i OPERA studierne (47,7 %) opnåede NEDA ved behandling med ocrelizumab i forhold til godt en fjerdedel (27,1 %) af patienterne i IFN beta-1a behandling. I AFFIRM studiet var andelen af patienter der opnåede NEDA på 36,7 % i forhold til kun 7,2 % på placebo – en forskel der er forventelig og som viser, at patienterne i placebobehandling har behov for en effektiv behandling. En sammenligning af data mellem studierne er vanskelig, men den høje andel af patienter der opnåede NEDA i behandling med ocrelizumab er bemærkelsesværdig, når man sammenligner med en højeffektiv behandling som natalizumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger – vigtigt effektmål

Ser man på andelen af patienter, der ophørte med behandlingen pga. bivirkninger, bemærker man, at 2,7 procentpoint færre patienter i ocrelizumabgruppen ophørte med behandling i forhold til IFN beta-1a (ocrelizumab 3,5 % vs IFN beta-1a 6,2 %), mens det i AFFIRM studiet forholdt sig omvendt, idet 1,9 % flere af patienterne i natalizumabgruppen ophørte med behandling pga. bivirkninger sammenlignet med placebo (natalizumab 6 % vs placebo 4 %). Dette viser, at ocrelizumab har en sikkerhedsprofil, der er sammenlignelig med interferonerne.

Livskvalitet – vigtigt effektmål

I AFFIRM studiet var der signifikant forskel mellem natalizumab og placebo (2,01) i SF-36 PCS score (natalizumab 0,67 vs placebo -1,34). Dette var delvist drevet af et stort fald i PCS score i placebogruppen. I OPERA studierne var der også signifikant forskel mellem ocrelizumab og IFN beta-1a (0,918) i SF-36 PCS score (ocrelizumab 0,152 vs IFN beta-1a -0,767).

I AFFIRM studiet var der signifikant forskel mellem natalizumab og placebo (2,53) i SF-36 MCS score (natalizumab 2 % vs placebo -0,53 %; $p < 0,05$). I OPERA studierne var forskellen mellem ocrelizumab og IFN beta-1a på 0,49 i SF-36 MCS score (ocrelizumab 1,62 % vs IFN beta-1a 1,13 %; $p = 0,32$).

MR – mindre vigtigt effektmål

Som tidligere omtalt er ocrelizumab særdeles effektiv mht. suppression af Gd+ T1- læsioner og nye eller forstørrede T2 læsioner. På trods af at AFFIRM er et placebokontrolleret studie, ses en numerisk større reduktion af Gd+ T1 læsioner med ocrelizumab (relativ reduktion 94 % ift. IFN beta-1a) end med natalizumab (relativ reduktion 91 % ift. placebo)[2, 13]. Denne gode effekt på udvikling af Gd+ T1 læsioner

afspejles også af, at kun 5 patienter ud af 718 havde aktive læsioner efter 24 måneders behandling med ocrelizumab [20]. For natalizumab var andelen af patienter uden Gd+ T1 læsioner efter 2 års behandling 97 % [23].

Konklusion på sammenligning mellem ocrelizumab og natalizumab

En narrativ sammenligning mellem ocrelizumab og natalizumab er i sagens natur behæftet med meget stor bias, og det er overordentlig svært at drage nogle valide konklusioner. Skeler man til den af Roche udarbejdede netværksmetaanalyse [15], hvor man har sammenlignet alle DMTs godkendt til behandling af RMS/RRMS, viser den at for de to kritiske effektmål har ocrelizumab en numerisk fordel i forhold til natalizumab.

Tabel 9. Netværksmetaanalyse for ocrelizumab vs. natalizumab

Resultater fra netværksmeta-analyse: ocrelizumab vs. natalizumab			
Outcome		NMA	95 % CI
CDP 12	HR	0.67	0.38-1.18
SAEs	OR	0.83	0.37-1.93
ARR	RR	1.07	0.77-1.46
EWD AEs	OR	1.11	0.27-4.30

Roche NMA Oktober 2017

5.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med atakvis multipel sclerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.

Intervention

Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned. Første dosis gives som 300 mg to gange med to ugers mellemrum. Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. (eller tilsvarende) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsættende, fx paracetamol.

Komparator

Alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage måned 0 og i 3 dage i måned 12.

Effektmål

Se Tabel 4.

5.3.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 anmodes i protokollen om sammenligning af ocrelizumab og alemtuzumab, og det vurderes relevant at anvende følgende studier:

Ocrelizumab: OPERA I & OPERA II.

Alemtuzumab: CARE-MS I & CARE-MS II

De i analysen anvendte studier fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Beskrivelse af studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3.

Studier anvendt i besvarelse af klinisk spørgsmål 3				
Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?				
	OPERA I	OPERA II	CARE I	CARE II
Reference	Hauser 2017[2]	Hauser 2017[2]	Cohen 2012[7]	Coles 2012[8]
Intervention	Ocrelizumab 600 mg hver uge	Ocrelizumab 600 mg hver uge	Alemtuzumab 12 mg iv, 5 dage ved baseline og 3 dage ved måned 12	Alemtuzumab 12 mg iv i fem konsekutive dage ved måned 0 og samme dosis i tre konsekutive dage ved måned 12 (N=426) Alemtuzumab 24 mg iv i fem konsekutive dage ved måned 0 og samme dosis i tre konsekutive dage ved måned 12 (N=170)
Komparator	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutan, x 3 ugentligt	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutan, x 3 ugentligt	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg, subkutan, x 3 ugentligt	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutan, x 3 ugentligt 24 måneder (N=170)
Design	RCT	RCT	RCT (ikke blindet)	RCT (ikke blindet)
Inklusionskriterier	EDSS score mellem 0-5,5 ved screening. Mindst 2 kliniske attackker inden for de sidste 2 år eller ét klinisk attack inden for det sidste år før screening	Som OPERA I	EDSS score mellem 0-3 ved screening Mindst 2 attackker inden for de sidste 2 år og mindst ét klinisk attack inden for det sidste år før screening	EDSS score mellem 0-5 ved screening Mindst 2 attackker inden for de sidste 2 år, med mindst ét klinisk attack inden for det sidste år før screening. Mindst et attack under behandling med interferon beta eller glatiramer efter mindst 6 måneder behandling.
Alder	18-55	18-55	18-50	18-55
Type MS	Recidiverende	Recidiverende	Recidiverende-remitterende	Recidiverende-remitterende
Opfølgningstid	96 uger	96 uger	2 år	2 år
Alder, middel, (år)	37,1/36,9	37,2/37,4	33,0/33,2	34,8/35,1/35,8
Tidspunkt for primært endpoint	96 uger	96 uger	2 år	2 år
Kvinder (%)	65,9/66,2	65,0/67,0	65/65	66/71/65
Baseline karakteristika				

EDSS score ved baseline	2,86/2,75	2,78/2,84	2,0/2,0	2,7/2,7/2,7
Sygdomsvarighed i år				
Deltagere med tidl. MS-behandling (%)	26,2/28,6	27,1/24,7	0/0 – kun naive patienter inkluderet	100/100/100
Deltagere med tidligere interferon behandling	19,9/21,0	19,2/18,0	0/0	Ikke angivet
Definition af effektmål	Definitionerne er gengivet på originalsproget for at undgå misforståelser ifm. oversættelse.			
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger) (CDP12)	Confirmed disability progression sustained for 12– the initial event of neurologic worsening had to occur during the 96-week, double-blind, double-dummy treatment period, but could be confirmed in the open-label extension phase or in the safety follow-up period.	Som OPERA I	Sustained accumulation of disability was defined as an increase from baseline of at least one EDSS point (or $\geq 1,5$ points if baseline EDSS score was 0) confirmed over 6 months.	Sustained accumulation of disability was defined as an increase from baseline of at least one EDSS point (or $\geq 1,5$ points if the baseline EDSS score was 0) confirmed over 6 months.
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Standard definition according to ICH Guidelines for Clinical Safety Data Management, Definitions and Standards for Expedited Reporting, Topic E2	Som OPERA I	Definition not specified	Definition not specified
Årlig attackrate	Relapses that were attributable to multiple sclerosis only in the absence of fever or infection; persisted for over 24 hours; were immediately preceded by a stable or improving neurologic state for at least 30 days; and were accompanied by objective neurologic worsening consistent with an increase of at least half a step on the EDSS, 2 points in one EDSS functional system score, or 1 point in each of two or more EDSS functional system scores (pyramidal, ambulation, cerebellar, brainstem, sensory, or visual)	Som OPERA I	We defined relapse as new or worsening neurological symptoms attributable to multiple sclerosis, lasting at least 48 h, without pyrexia, after at least 30 days of clinical stability, with an objective change on neurological examination assessed by a masked rater. The relapse adjudication panel decided the status of suspected relapses on the basis of the protocol definition and their masked review of all data collected by the site, including whether there was an objective change corresponding to current relapse symptoms (one point on two functional system scales or two	We defined relapse as new or worsening neurological symptoms attributable to multiple sclerosis, lasting at least 48 h, without pyrexia, after at least 30 days of clinical stability with an objective change on neurological examination

			points on one functional system scale or increase in EDSS score).	
NEDA	No evidence of disease activity is defined as: no protocol-defined relapses, no 12-week CDP events, no new/enlarging T2 lesions, and no gadolinium-enhancing lesions	Som OPERA I	The proportion of patients with no clinical disease activity or no MRI disease activity at Year 2. Freedom from clinical disease activity was defined as absence both of relapses and sustained accumulation of disability. Freedom from MRI disease activity was defined as absence both of gadolinium-enhancing lesions and new or enlarging T2-hyperintense lesions.	Freedom from clinical disease activity was defined as the absence both of relapses and sustained accumulation of disability. Freedom from disease activity also required the absence both of gadolinium-enhancing lesions on T1-weighted MRI and new or enlarging T2-hyperintense lesions.
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified	Definition not specified
Livskvalitet	The change in the physical-component summary score of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36, on which scores range from 0 to 100, and higher scores indicate better physical health-related quality of life) from baseline to week 96	Som OPERA I	MSFC – no specific definition stated	MSFC – no specific definition stated

Forskelle mellem studierne

Der er efter vor opfattelse nogle forskelle i patient og studiekarakteristika af betydning for ITC-analysen ved sammenligning af OPERA I & II studierne med CARE-MS I & II.

CARE-MS I studiet rekrutterede kun behandlingsnaive patienter, mens CARE-MS II kun rekrutterede patienter, som tidligere havde været i hovedsagelig 1. linjebehandling, og dermed adresserer CARE-MS II studiet, som det eneste, den af Medicinrådet definerede patientpopulation. OPERA studierne rekrutterede såvel patienter, som tidligere havde været i behandling med 1. linjebehandling, som patienter, som var behandlingsnaive i forholdet 1:4. Patienterne i CARE-MS II studiet, der tidligere har været i behandling med interferon, og som har oplevet angreb på behandlingen, vil sandsynligvis ikke have nogen særlig effekt af at få interferon-behandling igen – dvs. effekten vil svare til placebo. I CARE-MS II studiet vil effekten af interferon-behandling derfor sandsynligvis være lavere end effekten i OPERA studierne – og derved vil patienterne behandlet med alemtuzumab få en forholdsmæssig større behandlingseffekt sammenlignet med interferon i CARE-MS II studiet i forhold til forskellen mellem ocrelizumab og interferon i OPERA studierne. Det fremgår af data, hvis man sammenligner resultaterne for CARE-MS I og CARE-MS II, at effekten mellem alemtuzumab og IFN beta-1a er større i CARE-MS II end i CARE-MS I, hvilket bekræfter en vis bias.

Ydermere må det nævnes, at i begge CARE-MS studier var hverken patienter eller den behandlende læge blindet i forhold til behandlingen, hvilket betød, at patienterne vidste, hvilken behandling de fik. OPERA studierne var derimod dobbelt-blindet dobbelt-dummy i design. Derfor kan nogle af effektmålene være påvirket af bias i sammenligningen. Her tænkes specielt på behandlingophør, hvor ca. 12 % af patienterne på IFN beta-1a ophørte med behandling, sandsynligvis fordi patienterne blev klar over, at de ikke var i den aktive arm, sammenlignet med kun 1,6 % af patienterne i alemtuzumab armen. Denne ubalance ses ikke i OPERA studierne.

5.3.2 Resultater per studie

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 – sammenligning med alemtuzumab - er anvendt følgende studier

Ocrelizumab: OPERA I & OPERA II

Alemtuzumab: CARE MS I & CARE MS II

Studierne er beskrevet i Tabel 14, Tabel 15, Tabel 20, og Tabel 21. I dette afsnit beskrives data ganske kort, og er endvidere tabuleret i Tabel 22, Tabel 23, Tabel 24, Tabel 29 og Tabel 30, [appendiks 8.3](#).

OPERA I og II

Data for OPERA I og II er summeret i afsnit 5.1.2, hvortil der henvises.

CARE MS I – Tabel 29 (A3h) [4, 7, 24]

Data i dette afsnit er hentet fra Cohen et al [7], Arnold et al [4] samt EPAR for alemtuzumab [24].

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger er ikke rapporteret. I stedet er "time to sustained disability" efter 6 måneder rapporteret.

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en højere forekomst (18 %; CI 14,2 til 21,9) af alvorlige uønskede hændelser efter 24 måneder sammenlignet med IFN beta-1a (14 %; CI 9,0 til 19,0) svarende til en absolut relativ forskel på 3,9 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 1,27 (CI 0,84 til 1,91) til fordel for IFN beta-1a.

Årliq attackrate

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en signifikant lavere attackrate (0,18; CI 0,13 til 0,23) efter 24 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (0,39; 0,29 til 0,53) svarende til en absolut reduktion på -0,21 (CI -0,34 til -0,08). Dette svarer til en relativ risiko på 0,45 (CI 0,32 til 0,63; $p < 0,0001$) til fordel for alemtuzumab.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en signifikant højere forekomst (39 %; CI 34,0 til 44,0) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 24 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (27 %; CI 20,4 til 33,6) svarende til en absolut forskel på 12 procentpoint (CI 3,7 til 20,3). Dette svarer til en Odds Ratio på 1,75 (CI 1,17 til 2,61; $p = 0,006$) til fordel for alemtuzumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en lavere forekomst (1,1 %; CI 0,0 til 2,2) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 24 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (5,3 %; CI 2,1 til 8,5) svarende til en absolut relativ forskel på -4,3 procentpoint til fordel for alemtuzumabgruppen. Dette svarer til en relativ risiko på 0,20 (CI 0,06 til 0,63) til fordel for alemtuzumab.

Livskvalitet

Se afsnittet 'Livskvalitet' under den komparative analyse.

MR

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,2 med alemtuzumab efter 24 måneder i forhold til 0,3 med IFN beta-1a ($p < 0,05$). Samtidig var det gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2 læsioner 2,3 med alemtuzumab sammenlignet med 3,2 med IFN beta-1a ($p < 0,05$).

Antal patienter med Gd+ T1 læsioner år 1-2 var 26 patienter ud af 366 i alemtuzumabgruppen, sammenlignet med 34 patienter ud af 178 patienter i IFN beta-1a gruppen ($p < 0,0001$). Antal patienter med nye eller forstørrede T2 læsioner efter 24 måneder var 176 patienter ud af 363 i alemtuzumabgruppen, sammenlignet med 99 patienter ud af 172 i IFN beta-1a gruppen. (Data findes ikke i tabel A3h).

CARE MS II – Tabel 30 (A3i) [4, 8, 24]

Data i dette afsnit er hentet fra Coles et al [8], Arnold et al [4] samt EPAR [24].

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger er ikke rapporteret. I stedet er "time to sustained disability" efter 6 måneder rapporteret. Der udføres derfor ikke en komparativ analyse på dette effektmål.

Alvorlige uønskede hændelser

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en lavere forekomst (20 %; CI 16,2 til 23,8) af alvorlige uønskede hændelser efter 24 måneder sammenlignet med IFN beta-1a (22 %; CI 16,3 til 27,7) svarende til en absolut relativ forskel på -2,2 procentpoint. Dette svarer til en relativ risiko på 0,90 (CI 0,65 til 1,24) til fordel for alemtuzumab.

Årlig attackrate

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en signifikant lavere attackrate (0,26; CI 0,21 til 0,33) efter 24 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (0,52; CI 0,41 til 0,66) svarende til en absolut reduktion på -0,26 (CI -0,40 til -0,12). Dette svarer til en relativ risikoreduktion på 0,51 (CI 0,39 til 0,65; $p < 0,0001$) til fordel for alemtuzumab.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en signifikant højere forekomst (32 %; CI 27,4 til 36,6) af NEDA (no evidence of disease activity) efter 24 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (14 %; CI 9,0 til 19,0) svarende til en absolut forskel på 18 procentpoint (CI 11,2 til 24,8). Dette svarer til en Odds Ratio på 3,03 (CI 1,89 til 4,86; $p < 0,0001$) til fordel for alemtuzumab.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Patienter behandlet med alemtuzumab havde en lavere forekomst (3 %; CI 1,4 til 4,6) af behandlingsophør på grund af bivirkninger efter 24 måneders behandling sammenlignet med IFN beta-1a (7 %; CI 3,5 til 10,5) svarende til en absolut relativ forskel på -3,5 procentpoint (CI -7,9 til -0,1) til fordel for alemtuzumabgruppen. Dette svarer til en relativ risiko på 0,50 (CI 0,24-1,01) til fordel for alemtuzumab.

Livskvalitet

Se afsnittet 'Livskvalitet' under den komparative analyse.

MR

Det totale gennemsnitlige antal Gd+ T1 læsioner var 0,3 med alemtuzumab efter 24 måneder i forhold til 1,1 med IFN beta-1a ($p < 0,05$). Samtidig var det gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2 læsioner 3,6 med alemtuzumab sammenlignet med 8,4 med IFN beta-1a ($p < 0,05$).

Antal patienter med Gd+ T1 læsioner år 1-2 var 38 patienter ud af 366 i alemtuzumabgruppen, sammenlignet med 44 patienter ud af 190 patienter i IFN beta-1a gruppen ($p < 0,0001$). Antal patienter med nye eller forstørrede T2 læsioner efter 24 måneder var 186 patienter ud af 403 i alemtuzumabgruppen, sammenlignet med 127 patienter ud af 187 i IFN beta-1a gruppen. (Data findes ikke i tabel A3i)

5.3.3 Komparativ analyse ocrelizumab vs alemtuzumab

Inden den indirekte sammenligning blev foretaget, blev data, som anvendte den samme sammenligning – altså OPERA I & II for ocrelizumab vs. IFN beta-1a sammenligningen, og CARE-MS I & II for alemtuzumab vs. IFN beta-1a sammenligningen – metaanalyseret separat for at finde den estimerede relative forskel mellem behandlingerne.

Data for vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger var ikke tilgængelig for alemtuzumab. Derfor er der ikke lavet en komparativ analyse for dette effektmål. Det er således ikke muligt at gennemføre en formel komparativ analyse for dette effektmål.

Data for livskvalitet rapporteres meget begrænset i både CARE I og II publikationerne, men er rapporteret i en særskilt publikation af Arroyo et al [25].

I dette afsnit summeres resultatet af analysen. Der henvises endvidere til

Tabel 32 (A4b) ([appendiks 8.4](#)) for den samlede analyse.

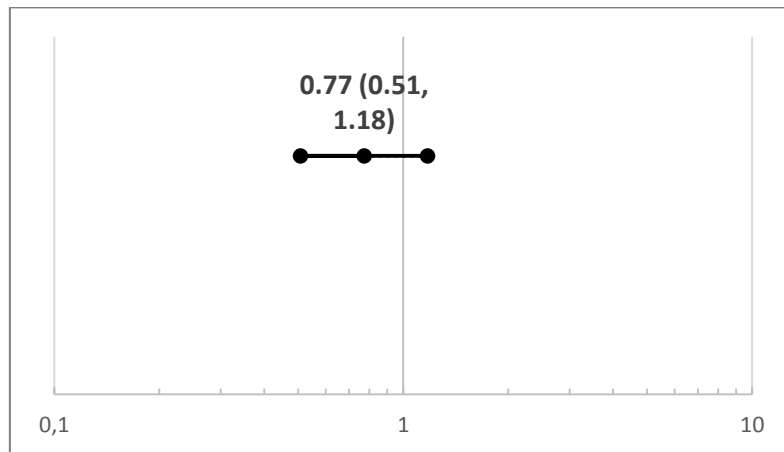
ITC: OPERA I & OPERA II vs. CARE-MS I & CARE-MS II

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger) – kritisk effektmål

Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger er ikke rapporteret. I stedet er "time to sustained disability" efter 6 måneder rapporteret. Der udføres derfor ikke en komparativ analyse på dette effektmål.

Alvorlige uønskede hændelser – kritisk effektmål

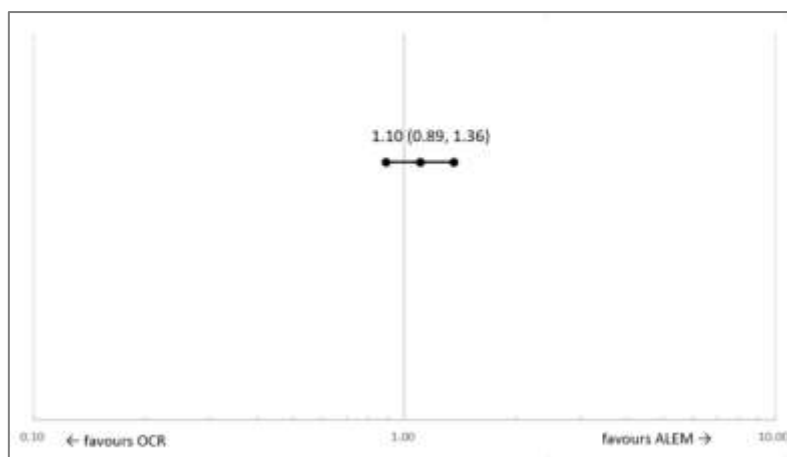
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på antallet af alvorlige uønskede hændelser på 4,37 procentpoint mellem ocrelizumab og alemtuzumab til fordel for ocrelizumab. Analysen viser en relativ risiko på 0,77 (0,51 til 1,18) mellem behandlingerne til fordel for ocrelizumab.



Figur 6. Alvorlige uønskede hændelser – ocrelizumab vs. alemtuzumab

Årlig attackrate – vigtigt effektmål

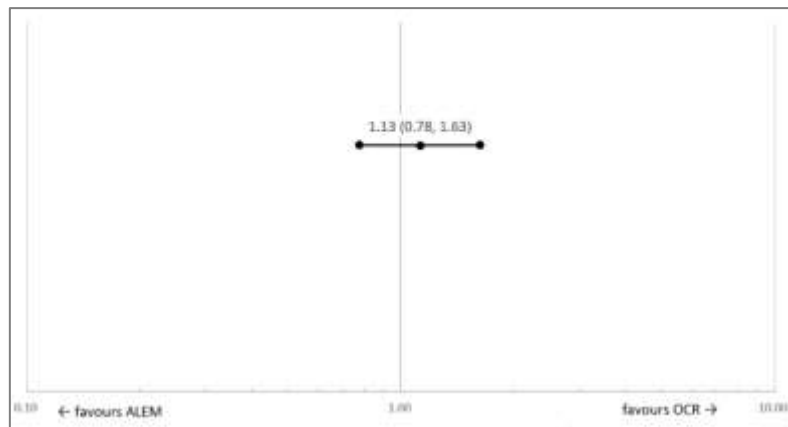
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på den årlige attackrate på -0,022 mellem ocrelizumab og alemtuzumab til fordel for alemtuzumab. Analysen viser en relativ risiko ratio på 1,10 (0,89-1,39) mellem behandlingerne til fordel for alemtuzumab.



Figur 7. Årlig attackrate – ocrelizumab vs alemtuzumab

No Evidence of Disease Activity (NEDA) – vigtigt effektmål

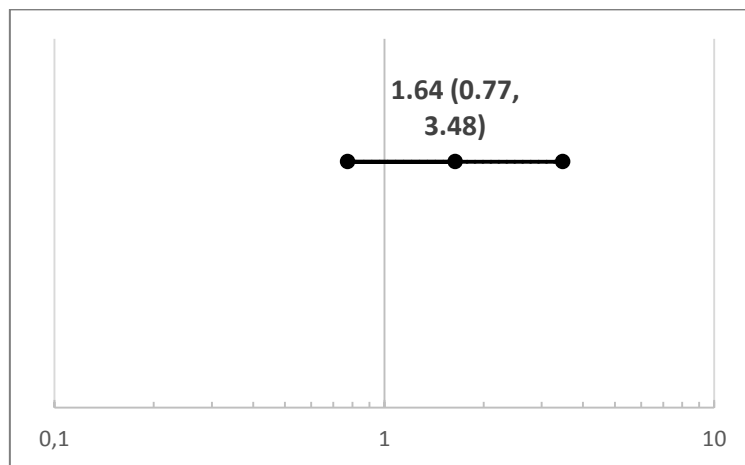
Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på NEDA på -1,06 procentpoint mellem ocrelizumab og alemtuzumab til fordel for ocrelizumab. Analysen viser en Odds Ratio på 1,13 (0,78-1,63) mellem behandlingerne til fordel for ocrelizumab.



Figur 8. NEDA – ocrelizumab vs alemtuzumab
(bemærk x-aksen er vendt om i dette effektmål)

Behandlingsophør grundet bivirkninger – vigtigt effektmål

Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel på behandlingsophør grundet bivirkninger på -1,44 procentpoint mellem ocrelizumab og alemtuzumab til fordel for alemtuzumab. Analysen viser en relativ risiko på 1,64 (0,77-3,48) mellem behandlingerne til fordel for alemtuzumab.



Figur 9. Behandlingsophør grundet bivirkninger – ocrelizumab vs alemtuzumab

Livskvalitet – vigtigt effektmål

SF-36 PCS: Alemtuzumab gav signifikant større forbedring i SF-36 PCS sammenlignet med IFN beta-1a i CARE-MS II ($p < 0,01$), men ikke i CARE-MS I ($p > 0,05$) efter 24 måneders behandling [25].

Ændringerne i SF-36 er ikke rapporteret i publikationerne [7, 8, 25], ligesom de poolede resultater ikke er rapporteret. Uden disse værdier er en indirekte behandlingssammenligning ikke mulig.

Resultaterne for ocrelizumab mht. forbedring af SF-36 PCS ligner resultaterne for alemtuzumab, hvor OPERA I ikke viste en signifikant forbedring i SF-36 PCS (ocrelizumab 0,04 vs IFN beta-1a -0,66; $p = 0,22$), mens der var signifikant effekt i OPERA II studiet (ocrelizumab 0,33 vs IFN beta-1a -0,83; $p = 0,04$).

SF-36 MCS: Der var ikke signifikant forskel mellem alemtuzumab og IFN beta-1a efter 24 måneder hverken i CARE-MS I eller CARE-MS II. Numeriske værdier er ikke givet, hvorfor en sammenligning med ocrelizumab ikke er mulig.

Der var ikke signifikant forskel mellem ocrelizumab og IFN beta-1a mht. forbedring af SF-36 MCS i OPERA studierne (pooled data: ocrelizumab 1,62 vs. IFN beta-1a 1,13; absolut forskel 0,49 (CI -0,48 til 1,47; p=0,318)). [20].

Responderanalyse: I CARE-MS I og CARE-MS II studierne opnåede en større andel af patienterne den mindste vigtige forskel (5 point) i forbedring af SF-36 PCS fra baseline til 24 måneder sammenlignet med dem, der fik IFN beta-1a (CARE-MS I: 30,5 % af patienterne opnåede forbedring med alemtuzumab vs 23,5 % med IFN beta-1a; CARE-MS II: 34,5 % vs 25,4 %).

I OPERA I & II studierne opnåede en større andel af patienterne den mindste vigtige forskel (5 point) i forbedring af SF-36 PCS efter 24 måneder sammenlignet med dem, der fik IFN beta-1a (OPERA I & II poollet analyse: Ocrelizumab 22 % (175/791) af patienterne opnåede forbedring vs IFN beta-1a 18 % (141/783); p=0,428) [20].

MR- mindre vigtigt effektmål

Som tidligere omtalt kan ocrelizumabs gode kliniske effekt til dels forklares ud fra den næsten komplette suppression af Gd+ T1- læsioner og nye eller forstørrede T2 læsioner.

I CARE-MS I og CARE-MS II studierne blev antal Gd+ T1 læsioner reduceret med hhv. 33 % og 73 % efter alemtuzumabbehandling i 24 måneder, og nye eller forstørrede T2 læsioner blev reduceret med hhv. 28 % og 57 % forhold til IFN beta-1a.

Til sammenligning reducerede ocrelizumab Gd+ T1 læsioner med 94 % og nye eller forstørrede T2 læsioner med 80 % efter 24 måneders behandling (pooled data fra OPERA I&II).

5 patienter ud af 718 havde Gd+ T1 læsioner efter 24 måneders behandling med ocrelizumab [20] sammenlignet med 26/366 patienter og 38/366 patienter i hhv. CARE-MS I & II behandlet med alemtuzumab i 24 måneder.

Konklusion på sammenligning mellem ocrelizumab og alemtuzumab

Den indirekte behandlingssammenligning mellem OPERA I & II og CARE-MS I & II viste, at der numerisk var større relativ sandsynlighed for at opnå NEDA med ocrelizumab i forhold til alemtuzumab. Endvidere viste sammenligningen, at der numerisk var større relativ sandsynlighed for at opnå reduktion af den årlige attackrate med alemtuzumab.

Incidensen af alvorlige uønskede hændelser var numerisk til fordel for ocrelizumab, mens behandlingsophør pga. bivirkninger faldt numerisk ud til fordel for alemtuzumab.

Skeler man til den af Roche udarbejdede netværksmeta-analyse [15], hvor man har sammenlignet alle DMTs godkendt til behandling af RMS/RRMS, viser den, at andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser er numerisk bedre for ocrelizumab, mens reduktion af den årlige attackrate samt behandlingsophør pga. bivirkninger falder numerisk bedre ud for alemtuzumab.

Resultater fra netværksmeta-analyse: ocrelizumab vs. alemtuzumab			
Outcome		NMA	95 % CI
CDP 12	HR	-	-
SAEs	OR	0.75	0.42-1.31
ARR	RR	1.19	0.94-1.53
EWD AEs	OR	2.09	0.87-5.19

Roche NMA Oktober 2017

6 Andre overvejelser

Medicinrådet har ønsket fulde lister over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgruppe.

Sådanne lister findes som en separat rapport – Lister over alvorlige bivirkninger for alemtuzumab, fingolimod, natalizumab og ocrelizumab. Alle data stammer så vidt det har været muligt fra studier af 2 års varighed. For TRANSFORMS studiet [6] har dette dog ikke været muligt, da studiet er af 12 måneders varighed med en extension til 4,5 år, hvorfor data for både core studiet såvel som extension er medtaget.

Data er trukket fra www.clinicaltrials.gov for alle studier med undtagelse af AFFIRM studiet [13], hvor data ikke er publiceret på hjemmesiden. I stedet er data fra publikationen inkluderet i listen.

7 Referencer

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Ocrevus (ocrelizumab). 2018.
2. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):221-34.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Ocrevus (ocrelizumab). 2018.
4. Arnold DL, Fisher E, Brinar VV, Cohen JA, Coles AJ, Giovannoni G, et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology*. 2016;87(14):1464-72.
5. Calabresi PA, Radue EW, 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. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):545-56.
6. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(5):402-15.
7. 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.
8. 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.
9. 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. *The Lancet Neurology*. 2009;8(3):254-60.
10. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(5):387-401.
11. Kappos L, Radue EW, 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). *American Academy of Neurology (Poster PD6002)2011*.
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- β 1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS) (PD5.006). *Neurology*. 2012;78(1 Supplement):PD5.006-PD5.
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. *The New England journal of medicine*. 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. *Annals of neurology*. 2007;62(4):335-46.
15. Katy Wilson RCYRM, Senior Research Consultant YHEC; Julie Glanville, Associate Director YHEC; Mary Edwards, Research Assistant YHEC; Kelly Fleetwood, Principal Statistician, Quantics; Sydney Toupin, Statistician, Quantics; Susan Edwards, HTA Epidemiologist, Roche and Iain Bennett, HTA Statistics Manager, Roche. . Roche NMA: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Relapsing Multiple Sclerosis. 2018 (manuscript in preparation).

16. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1999;282(8):771-8.
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
18. Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(1):85-93.
19. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-506.
20. F. Hoffman-LaRoche Ltd. Data on file. 2017.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Therapeutic Review: Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2013.
22. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Gilenya (fingolimod) (EMA/108602/2011). 2011.
23. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Tysabri (natalizumab). 2007.
24. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Lemtrada (alemtuzumab) (EMA/563018/2013). 2013.
25. 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. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(10):1367-76.

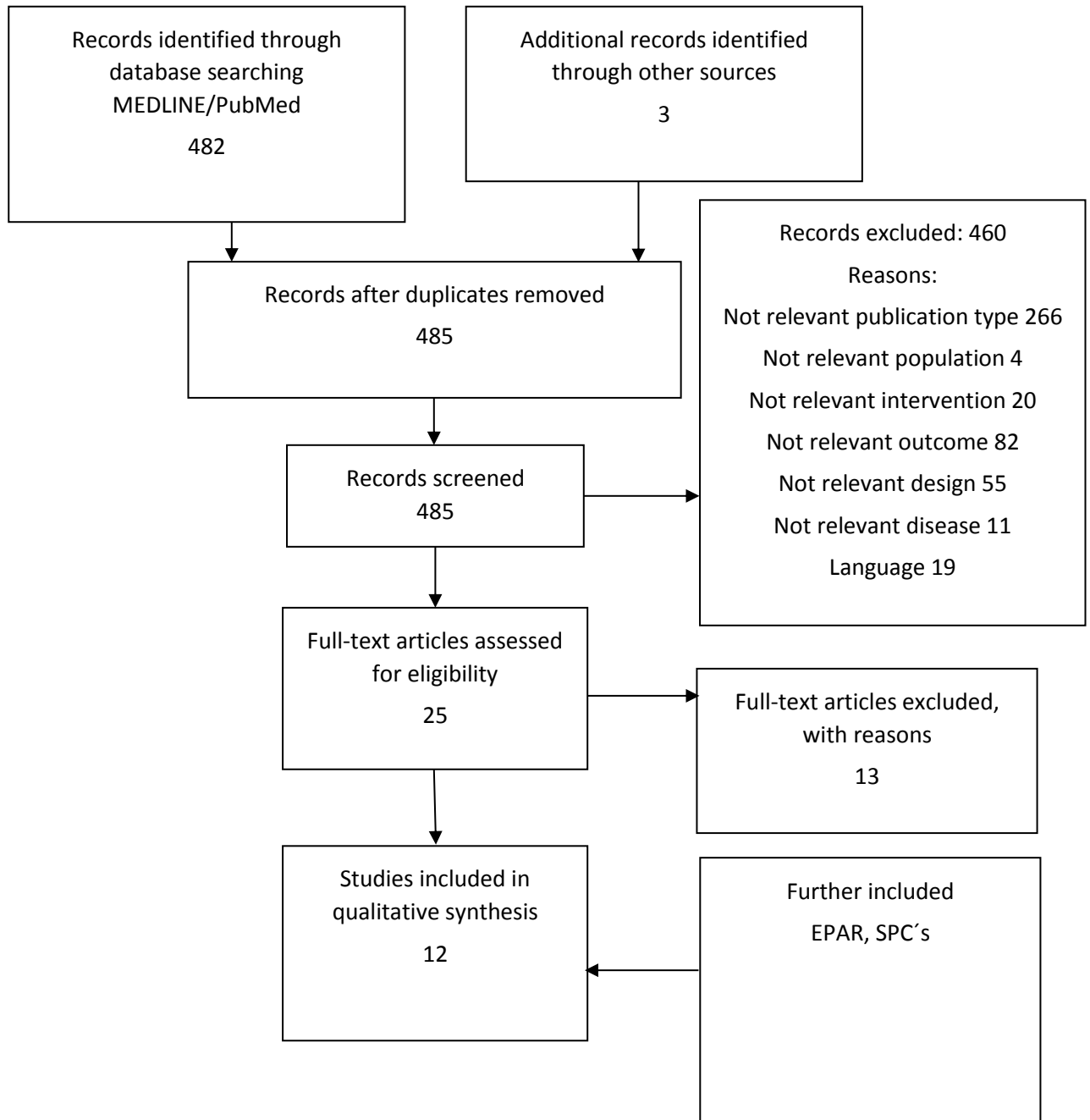
8 Appendiks

8.1 Appendiks 1: Litteratursøgning

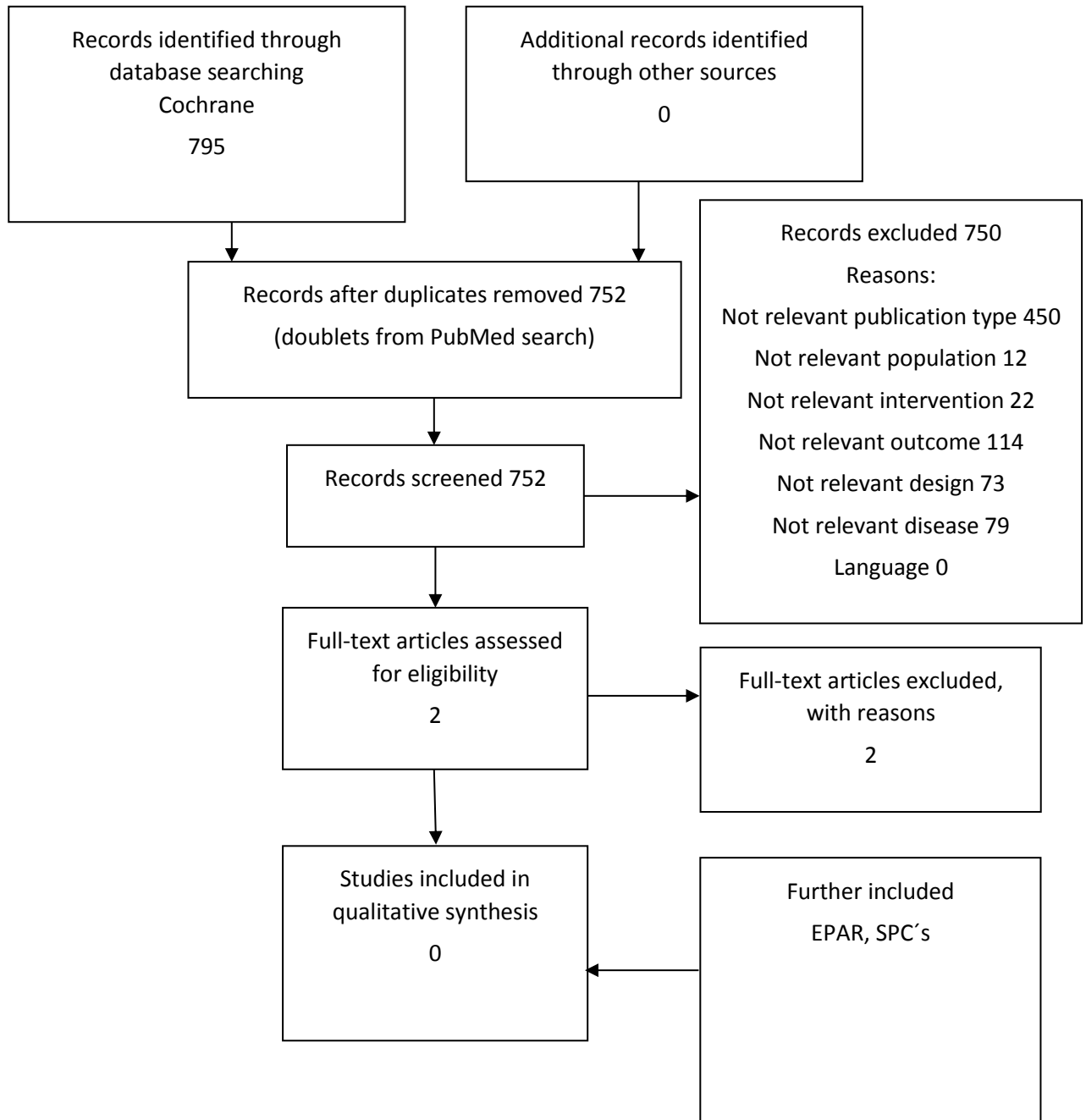
Tabel 12. In- og eksklusionskriterier fra ocrelizumab - RMS ansøgning

Studies to include	
Study designs	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">• Randomised controlled trials (RCTs) <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">• Non-RCTs• Single-arm trials• Observational studies• Phase I and IIa studies
Population	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">• Attakvis multipel sclerose (RMS), vokse ≥ 18 år, mænd og kvinder. Sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, JCV positive eller negative. Særlig høj sygdomsaktivitet, uden tidligere behandling. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">• Studies with other populations than patients diagnosed with RMS
Indication	<ul style="list-style-type: none">• RMS
Interventions	<ul style="list-style-type: none">• Ocrevus (ocrelizumab)
Comparator	<ul style="list-style-type: none">• Gilenya (fingolimod), Tysabri (natalizumab), Lemtrada (alemtuzumab)
Outcome	<ul style="list-style-type: none">• Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger• Alvorlige uønskede hændelser• Årlig attackrate• NEDA• Behandlingsophør grundet bivirkninger• Livskvalitet• MRI
Data sources	
Databases	<ul style="list-style-type: none">• MEDLINE® via PubMed• CENTRAL via Cochrane
Other sources	<ul style="list-style-type: none">• EPAR• SPC
Selection criteria	
	<ol style="list-style-type: none">1. Exclusion by title and abstract2. Exclusion by full text
Time Period covered	
	No time limits applied
Search Date	
	PubMed/MEDLINE: 9. February 2018 Cochrane Central: 10. February 2018

PRISMA Flow Diagram MEDLINE - RMS



PRISMA Flow Diagram CENTRAL - RMS



Eksklusionsårsag på fuldtekstartikler

Tabel 13 Oversigt over ekskluderede fuldtekstartikler					
	Forfatter	Tidskrift og år	Titel	Eksklusion årsag	Søgning
1	Cohen, J. A., Khatri, B., Barkhof, F.	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(5): 468	Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study	Ingen nye data ift originalpublikationen TRANSFORMS	MEDLINE
2	Coles, A. J., Compston, D. A., Selmaj, K. W.	N Engl J Med 2008; 359(17):1786	Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis	Alemtuzumab Ph II studie – outcome read out 36 mdr	MEDLINE
3	Havrdova, E., Arnold, D. L., Cohen, J. A.	Neurology 2017; 89(11):1107	Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy	Alemtuzumab 5 year extension CARE MS I – data ikke angivet vs IFN	MEDLINE
4	Khatri, B., Barkhof, F. Comi, G. et al	Lancet Neurol 2011; 10(6): 520	Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study	Data ikke relevante for analysen	MEDLINE
5	Miller, D. H., Khan, O. A., Sheremata, W. A.	N Engl J Med 2003; 248(1):15	A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis	Outcome efter 6 måneders behandling	MEDLINE
6	Miller, D. H., Soon, D., Fernando, K. T. et al	Neurology 2007; 68(17):1390	MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS	MR data – ingen nye ift originalpublikationen	MEDLINE
7	Montalban, X., Comi, G., Antel, J. et al	J Neurol 2015; 262(12); 2627	Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis	Outcome efter 6 måneders behandling	MEDLINE
8	Nixon, R., Bergvall, N., Tomic, D. et al	Adv Ther 2014; 1(11):1134	No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple	Data for NEDA fra FREEDOMS og FREEDOMS II poollet	MEDLINE

9	Radue, E. W., O'Connor, P., Polman, C. H. et al	Arch Neurol 2012;69(19):1259	Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis	Data er de samme, som findes i primær publication for MRI T1 og T2	MEDLINE
10	Kappos, L., Antel, J. Comi, G. et al	New England journal of medicine 2006; 355(11):1124	Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis	Fase II studie med 6 måneders outcome	COCHRANE
11	Meng, X., Chin, P. S. Hashmonay, R. et al	Contemporary clinical trials 2015; 41:69	Effect of switching from intramuscular interferon γ -1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS	Ikke relevant mht design og outcome	COCHRANE
12	Kappos, L., De Stefano, N., Freedman, M. S. et al	Mult Scler 2015; 22(10):1297	Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis	NEDA data fra pooled data fra FREEDOMS og FREEDOMS II – publikation ekskluderet	MEDLINE
13	O'Connor, P., Goodman, A., Kappos, L. et al	Neurology 2014;83(1):78	Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study	Extension data for natalizumab – ikke relevant	MEDLINE
14	Kappos, L., O'Connor, P., Radue, E. W.	Neurology 2015; 84(15): 1582	Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial	Extension data for fingolimod – ikke relevant	MEDLINE
15	Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ et al	Neurology 2017;89:1117	Alemtuzumab CARE-MS 5-year follow-up	Extension data for alemtuzumab – ikke relevant	Hånd søgt

Søgebeskrivelser

PubMed

Søgedato: 09.02.2018

Search Details

((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[Title/Abstract]) OR (((relaps[Title/Abstract] OR relapsable[Title/Abstract] OR relapsans[Title/Abstract] OR relapsation[Title/Abstract] OR relapsd[Title/Abstract] OR relapse[Title/Abstract] OR relapse'[Title/Abstract] OR relapse"[Title/Abstract] OR relapse's[Title/Abstract] OR relapse1[Title/Abstract] OR relapseas[Title/Abstract] OR relapsec[Title/Abstract] OR relapsed[Title/Abstract] OR relapsed'[Title/Abstract] OR relapsedonce[Title/Abstract] OR relapsedprimary[Title/Abstract] OR relapsedtwice[Title/Abstract] OR relapsefree[Title/Abstract] OR relapsein[Title/Abstract] OR relapseless[Title/Abstract] OR relapselike[Title/Abstract] OR relapsenumber[Title/Abstract] OR relapseof[Title/Abstract] OR relapsep[Title/Abstract] OR relapsepredictors[Title/Abstract] OR relapser[Title/Abstract] OR relapsers[Title/Abstract] OR relapsers'[Title/Abstract] OR relapses[Title/Abstract] OR relapses'[Title/Abstract] OR relapset[Title/Abstract] OR relapsf[Title/Abstract] OR relapsin[Title/Abstract] OR relapsing[Title/Abstract] OR relapsing'[Title/Abstract] OR relapsingclostridium[Title/Abstract] OR relapsinginflammatory[Title/Abstract] OR relapsingl[Title/Abstract] OR relapsingpre[Title/Abstract] OR relapsingremitting[Title/Abstract] OR relapsingwegener's[Title/Abstract] OR relapsion[Title/Abstract] OR relapsive[Title/Abstract] OR relapsmg[Title/Abstract] OR relapsong[Title/Abstract] OR relapsrate[Title/Abstract] OR relapsus[Title/Abstract]) OR remitting[Title/Abstract]) OR remission[Title/Abstract]) AND ("Ms"[Journal] OR "Med Sci (Paris)"[Journal] OR "ms"[All Fields])) OR (("rr ms"[Title/Abstract] OR RRMS[Title/Abstract]) OR RMS[Title/Abstract])) AND (((("fingolimod hydrochloride"[MeSH Terms] OR (fingolimod[All Fields] OR fingolimod's[All Fields] OR fingolimodis[All Fields] OR fingolimodom[All Fields] OR fingolimodterapia[All Fields])) OR gilenia[All Fields]) OR (gilenea[All Fields] OR gilenyatrade[All Fields])) OR (((("natalizumab"[MeSH Terms] OR (natalizumab[All Fields] OR natalizumab'[All Fields] OR natalizumab's[All Fields] OR natalizumaba[All Fields] OR natalizumabkezeles[All Fields] OR natalizumabom[All Fields] OR natalizumabterapia[All Fields])) OR (tysabri[All Fields] OR tysabri's[All Fields] OR tysabritrade[All Fields])) OR antegren[All Fields])) OR (((("alemtuzumab"[MeSH Terms] OR (alemtuzumab[All Fields] OR alemtuzumab'[All Fields] OR alemtuzumab's[All Fields] OR alemtuzumaba[All Fields] OR alemtuzumabbased[All Fields] OR alemtuzumabem[All Fields] OR alemtuzumabin[All Fields])) OR (lemtrada[All Fields] OR lemtradatrade[All Fields])) OR (campath[All Fields] OR campath1[All Fields] OR campath1h[All Fields])))) OR (((("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR ocrelizumab[All Fields]) OR (ocrevus[All Fields] OR ocrevus's[All Fields] OR ocrevustrade[All Fields])) OR ocrevus's[All Fields]))

Result 2047 references

AND

((("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

Result 482 RCT references

Search history

- [#17 Add](#) Search (((("multiple sclerosis"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis"[Title/Abstract]) OR (((relaps*[Title/Abstract]) OR remitting[Title/Abstract]) OR remission[Title/Abstract]) AND MS)) OR ((("rr ms"[Title/Abstract]) OR RRMS[Title/Abstract]) OR RMS[Title/Abstract])) AND (((((((("fingolimod hydrochloride"[MeSH Terms]) OR fingolimod*) OR gilenia*) OR gilenya*) OR (((("natalizumab"[MeSH Terms]) OR natalizumab*) OR tysabri*) OR antegren*)) OR (((("alemtuzumab"[MeSH Terms]) OR alemtuzumab*) OR lemtrada*) OR campath*) OR mabCambath*)) OR (((("ocrelizumab"[Supplementary Concept]) OR ocrelizumab*) OR ocrevus*) OR ocrevus's)) [2947](#) 14:39:10
- [#16 Add](#) Search (((((((("fingolimod hydrochloride"[MeSH Terms]) OR fingolimod*) OR gilenia*) OR gilenya*)) OR (((("natalizumab"[MeSH Terms]) OR natalizumab*) OR tysabri*) OR antegren*)) OR (((("alemtuzumab"[MeSH Terms]) OR alemtuzumab*) OR lemtrada*) OR campath*) OR mabCambath*)) OR (((("ocrelizumab"[Supplementary Concept]) OR ocrelizumab*) OR ocrevus*) OR ocrevus's)) [7014](#) 14:33:08
- [#15 Add](#) Search (((("ocrelizumab"[Supplementary Concept]) OR ocrelizumab*) OR ocrevus*) OR ocrevus's) [177](#) 14:32:17
- [#14 Add](#) Search (((("alemtuzumab"[MeSH Terms]) OR alemtuzumab*) OR lemtrada*) OR campath*) OR mabCambath* [2959](#) 14:30:19
- [#13 Add](#) Search (((("natalizumab"[MeSH Terms]) OR natalizumab*) OR tysabri*) OR antegren* [2131](#) 14:28:00
- [#12 Add](#) Search (((("fingolimod hydrochloride"[MeSH Terms]) OR fingolimod*) OR gilenia*) OR gilenya* [2332](#) 14:26:22
- [#11 Add](#) Search (((("multiple sclerosis"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis"[Title/Abstract]) OR (((relaps*[Title/Abstract]) OR remitting[Title/Abstract]) OR remission[Title/Abstract]) AND MS)) OR ((("rr ms"[Title/Abstract]) OR RRMS[Title/Abstract]) OR RMS[Title/Abstract]) [83891](#) 14:24:10
- [#10 Add](#) Search (("rr ms"[Title/Abstract]) OR RRMS[Title/Abstract]) OR RMS[Title/Abstract] [13873](#) 14:23:44
- [#9 Add](#) Search (((relaps*[Title/Abstract]) OR remitting[Title/Abstract]) OR remission[Title/Abstract]) AND MS [9870](#) 14:21:47
- [#8 Add](#) Search "multiple sclerosis"[Title/Abstract] [64809](#) 14:20:32
- [#7 Add](#) Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms] [51757](#) 14:19:16

Cochrane Central

Søgedato: 10.02.2018

Description:

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2431
#2	"multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6625
#3	relaps*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25780
#4	remitting*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2361
#5	remission*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20658
#6	ms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11930
#7	"RR MS":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#8	rrms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	983
#9	rms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	663
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	53687
#11	ocrelizumab*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#12	ocrevus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	ocrevu's* 0	0
#14	#11 or #12 or #13	84
#15	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	83
#16	fingolimod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	412
#17	Gilenia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	gilanya*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#19	#15 or #16 or #17 or #18	412
#20	MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	61
#21	natalizumab*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	341
#22	Tysabri*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#23	Antegren*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#24	#20 or #21 or #22 or #23	346
#25	MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees	70
#26	alemtuzumab*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	446
#27	lemtrada*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#28	campath*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72
#29	mabCambath*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#30	#25 or #26 or #27 or #28 or #29	474
#31	#14 or #19 or #24 or #30	1182
#32	#10 and #31	795

Result 795 References

8.2 Appendiks 2: Hovedkarakteristika for de inkluderede studier

I ansøgningen indgår to studier med ocrelizumab, som er tabuleret nedenfor.

- OPERA I
- OPERA II

8.2.1 Studiekarakteristika – ocrelizumab

I ansøgningen indgår to studier med ocrelizumab, som er tabuleret nedenfor.

Tabel 14 (A2a) OPERA I

Trial name	OPERA I
NCT number	NCT01247324
Objective	At undersøge effekt og sikkerhed af ocrelizumab sammenlignet med subkutan β -1a interferon (Rebif) i patienter med recidiverende multipel sclerose.
Publications – title, author, journal, year	Hauser et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234 [2]
Study type and design	<p>Fase III, multicenter dobbeltblindet randomiseret dobbelt-dummy aktiv kontrolleret parallel gruppe studie.</p> <p>Randomisering skete via et centralt uafhængigt web-responssystem i forholdet 1:1 til hhv. 600 mg ocrelizumab i.v. hver 24. uge (givet som 300 mg på dag 1 og 15 for første dosis og efterfølgende som 600 mg i én dosis) sammenlignet med beta-1a interferon (Rebif, Serono) subkutan tre gange ugentlig.</p> <p>Patienterne fik en matchende placebo injektion/infusion af hensyn til blinding.</p> <p>Patienterne blev stratificeret efter geografisk region (USA vs. resten af verden, samt baseline EDSS (<4 og \geq 4))</p> <p>På hvert center var hhv. behandlende og undersøgende læge forskellige personer. Investigatorer, patienter samt sponsor var blindet for behandlingstype.</p>
Follow-up time	<p>Studiet var af 96 ugers varighed.</p> <p>366 af 410 (89,3%) patienter i ocrelizumab-gruppen og 340 af 411 (82,7 %) i IFN-gruppen fuldførte de 96 uger.</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alder: 18-55 år• Køn: alle• Diagnosen multipel sclerose i henhold til de reviderede McDonald-kriterier (2010)• Mindst to dokumenterede kliniske attacke inden for de seneste to år forud for screening eller et klinisk attacke i året forud for screening (men

	<p>ikke inden for de seneste 30 dage forud for screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologisk stabil tilstand i mere end eller lig med 30 dage forud for såvel screening som baseline. • Expanded Disability Status Scale (EDSS) score 0 til 5.5 inklusive <p>Eksklusionskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primær progressiv multipel sclerose • Sygdomsvarighed på mere end 10 år hos deltagere med EDSS mindre end eller lig med 2,0 ved screening • Kontraindikationer til MR-scanning • Kendt tilstedeværelse af anden neurologisk tilstand som kan ligne multipel sclerose • Graviditet eller amning • Behov for kronisk behandling med systemiske kortikosteroider eller immunsupprimerende lægemidler i løbet af studiet • Anamnese med eller aktiv primær eller sekundær immundefekt • Anamnese med eller aktiv svær allergisk eller anafylaktisk reaktion til humaniserede eller murine monoklonale antistoffer • Aktiv infektion eller anamnese med eksisterende rekurrent eller kronisk infektion (fx hepatitis B eller C, immundefekt virus (HIV), syfilis, tuberkulose) • Anamnese med progressiv multifokal leukoencefalopati • Kontraindikation eller intolerance over for orale eller i.v. kortikosteroider • Kontraindikation til Rebif eller inkompatibilitet med brug af Rebif 																																							
Intervention	<p>Ocrelizumab 600 mg. Første dosis givet som 300 mg på dag 1 og 15, herefter 600 mg hver 24. uge. (N=410)</p> <p>Interferon beta-1a 44 µg tre gange ugentlig (N=411)</p>																																							
Baseline characteristics	<p>851 patienter randomiseredes og udgjorde ITT populationen.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ocrelizumab (N = 410)</th> <th>Interferon Beta- 1a (N = 411)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder - år</td> <td>37.1±9.3</td> <td>36.9±9.3</td> </tr> <tr> <td>Kvinder — antal. (%)</td> <td>270 (65.9)</td> <td>272 (66.2)</td> </tr> <tr> <td>Geografisk region — antal (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> USA</td> <td>105 (25.6)</td> <td>105 (25.5)</td> </tr> <tr> <td> Resten af verden</td> <td>305 (74.4)</td> <td>306 (74.5)</td> </tr> <tr> <td>Tid siden symptomdebut — år</td> <td>6.74±6.37</td> <td>6.25±5.98</td> </tr> <tr> <td>Tid siden diagnose — år</td> <td>3.82±4.80</td> <td>3.71±4.63</td> </tr> <tr> <td>Antal angreb i forudgående 12 mdr.</td> <td>1.31±0.65</td> <td>1.33±0.64</td> </tr> <tr> <td>Antal forudgående sygdomsmodificerende behandling - antal/totalt antal (%)</td> <td>301/408 (73.8)</td> <td>292/409 (71.4)</td> </tr> <tr> <td>Forudgående sygdomsmodificerende behandling — antal/totalt antal (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Interferon</td> <td>81/408 (19.9)</td> <td>86/409 (21.0)</td> </tr> <tr> <td> Glatiramer acetate</td> <td>38/408 (9.3)</td> <td>37/409 (9.0)</td> </tr> </tbody> </table>		Ocrelizumab (N = 410)	Interferon Beta- 1a (N = 411)	Alder - år	37.1±9.3	36.9±9.3	Kvinder — antal. (%)	270 (65.9)	272 (66.2)	Geografisk region — antal (%)			USA	105 (25.6)	105 (25.5)	Resten af verden	305 (74.4)	306 (74.5)	Tid siden symptomdebut — år	6.74±6.37	6.25±5.98	Tid siden diagnose — år	3.82±4.80	3.71±4.63	Antal angreb i forudgående 12 mdr.	1.31±0.65	1.33±0.64	Antal forudgående sygdomsmodificerende behandling - antal/totalt antal (%)	301/408 (73.8)	292/409 (71.4)	Forudgående sygdomsmodificerende behandling — antal/totalt antal (%)			Interferon	81/408 (19.9)	86/409 (21.0)	Glatiramer acetate	38/408 (9.3)	37/409 (9.0)
	Ocrelizumab (N = 410)	Interferon Beta- 1a (N = 411)																																						
Alder - år	37.1±9.3	36.9±9.3																																						
Kvinder — antal. (%)	270 (65.9)	272 (66.2)																																						
Geografisk region — antal (%)																																								
USA	105 (25.6)	105 (25.5)																																						
Resten af verden	305 (74.4)	306 (74.5)																																						
Tid siden symptomdebut — år	6.74±6.37	6.25±5.98																																						
Tid siden diagnose — år	3.82±4.80	3.71±4.63																																						
Antal angreb i forudgående 12 mdr.	1.31±0.65	1.33±0.64																																						
Antal forudgående sygdomsmodificerende behandling - antal/totalt antal (%)	301/408 (73.8)	292/409 (71.4)																																						
Forudgående sygdomsmodificerende behandling — antal/totalt antal (%)																																								
Interferon	81/408 (19.9)	86/409 (21.0)																																						
Glatiramer acetate	38/408 (9.3)	37/409 (9.0)																																						

	<p>Natalizumab 0/408 1/409 (0.2)</p> <p>Fingolimod 1/408 (0.2) 0/409</p> <p>Dimethylfumarat 1/408 (0.2) 0/409</p> <p>Andet 2/408 (0.5) 3/409 (0.7)</p> <p>Middel EDSS score 2.86±1.24 2.75±1.29</p> <p>Antal gadolinium-opladende læsioner ved T1-vægtet MR-scan— antal/totalt antal (%)</p> <p>0 233/405 (57.5) 252/407 (61.9)</p> <p>1 64/405 (15.8) 52/407 (12.8)</p> <p>2 30/405 (7.4) 30/407 (7.4)</p> <p>3 20/405 (4.9) 16/407 (3.9)</p> <p>≥4 58/405 (14.3) 57/407 (14.0)</p> <p>Antal læsioner ved T2-vægtet MR-scan 51.04±39.00 51.06±39.90</p> <p>Volumen af læsioner ved T2-vægtet MR-scan (cm³) 10.84±13.90 9.74±11.28</p> <p>Normaliseret hjernevolumen (cm³) 1500.93±84.10 1499.18±87.68</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate (ARR) efter 96 ugers behandling <p>Sekundære effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger i en poollet tid til event analyse • Det totale kumulative gennemsnitlige antal gadolinium-opladende læsioner ved T1-vægtet MR-scan efter 24, 48 og 96 uger • Det totale antal ny eller nyligt forstørrede hyperintense læsioner ved T2-vægtet MR-scan ved uge 24, 48 og 96 • Andelen af patienter med sygdomsforbedring bekræftet efter 12 uger frem til uge 96 (poollet analyse) • Raten af vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 24 uger frem til 96 uger (poollet analyse) • Totalt antal nye hypointense læsioner på T1-vægtet MR-scanning ved ugerne 24, 48 og 96 • Ændringen i Multiple Sclerosis Functional Composite score fra baseline til uge 96 • Procentuel ændring i hjernevolumen fra uge 24 til 96 • Ændring i den fysiske component summary score af Medical Outcomes Study i SF-36 • Andelen af patienter med en baseline EDSS score på mindst 2,0, som ikke havde dokumenteret sygdomsaktivitet (NEDA) (defineret som ingen attackker, ingen sygdomsprogression ved uge 12 og 24, ingen nye eller forstørrede læsioner på T2-vægtet MR-scanning og ingen gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtet MR-scan ved uge 96). <p>Øvrige sekundære effektmål omfattede farmakokinetik, farmakodynamik, og immunogenicitet af ocrelizumab, samt sikkerhed og tolerabilitet.</p>
Method of analysis	<p>Effektanalyser blev foretaget på ITT-populationen.</p> <p>For effektmålet andelen af patienter med NEDA på en ITT-population med</p>

	<p>eksklusion af patienter, som var ophørt med behandling af anden årsag end mangel på effekt eller død, og som ikke havde tegn på sygdom på tidspunktet for ophør i studiet.</p> <p>Den årlige attackrate analyseredes med en negativ binomial model med test for behandlingsforskelle mellem ocrelizumab og IFN med justering for geografisk region og EDSS score.</p> <p>De 10 sekundære effektmål var præspecificeret til analyse i hierarkisk rækkefølge med en to-sidet alpha på 0,05.</p> <p>Syv af disse effektmål skulle analyseres i hvert af de to studier, men tre effektmål (sygdomsprogression bekræftet efter 12 og 24 uger samt sygdomsforbedring efter 12 uger) analyseredes på de poolede data.</p> <p>Alle patienter, som havde fået blot en enkelt dosis studie-medicin inkluderedes i safety analysen.</p>
Subgroup analyses	N/A

Tabel 15 (A2b) OPERA II

Trial name	OPERA II
NCT number	NCT01412333
Objective	At undersøge effekt og sikkerhed af ocrelizumab sammenlignet med subkutan β -1a interferon (Rebif) i patienter med recidiverende multipel sclerose.
Publications – title, author, journal, year	Hauser et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234[2]
Study type and design	<p>Fase III, multicenter dobbeltblindet randomiseret dobbelt-dummy aktiv kontrolleret parallel gruppe studie patienter.</p> <p>Randomisering skete via et centralt uafhængigt web-responssystem i forholdet 1:1 til hhv. 600 mg ocrelizumab i.v. hver 24 uger givet som 300 mg på dag 1 og 15 for første dosis og efterfølgende som 600 mg i én dosis sammenlignet med beta-1a interferon (Rebif, Serono) subkutan tre gange ugentlig.</p> <p>Patienterne fik en matchende placebo injektion/infusion af hensyn til blinding.</p> <p>Patienterne blev stratificeret efter geografisk region (USA vs. resten af verden, samt baseline EDSS (<4 og \geq 4)</p> <p>På hvert center var hhv. behandlende og undersøgende læge forskellige personer. Investigatorer, patienter samt sponsor var blindet for behandlingstype.</p>

Follow-up time	<p>Studiet var af 96 ugers varighed.</p> <p>360 af 417 (86,3%) patienter i ocrelizumab-gruppen og 320 af 4418 (76,6 %) i IFN-gruppen fuldførte de 96 uger.</p>		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alder: 18-55 år • Køn: alle • Diagnosen multipel sclerose i henhold til de reviderede McDonald-kriterier (2010) • Mindst to dokumenterede kliniske angreb inden for de seneste to år forud for screening eller et kliniske angreb i året forud for screening (men ikke inden for de seneste 30 dage forud for screening) • Neurologisk stabil tilstand i mere end eller lig med 30 dage forud for såvel screening og baseline. • Expanded Disability Status Scale (EDSS) score 0 til 5.5 inklusive <p>Eksklusionskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primær progressiv multipel sclerose • Sygdomsvarighed på mere end 10 år hos deltagere med EDSS mindre end eller lig med 2,0 ved screening • Kontraindikationer til MR-scanning • Kendt tilstedeværelse af anden neurologisk tilstand som kan ligne multipel sclerose • Graviditet eller amning • Behov for kronisk behandling med systemiske kortikosteroider eller immunsupprimerende lægemidler i løbet af studiet • Anamnese med eller aktiv primær eller sekundær immundefekt • Anamnese med eller aktiv svær allergisk eller anafylaktisk reaktion til humaniserede eller murine monoklonale antistoffer • Aktiv infektion eller anamnese med eksisterende rekurrent eller kronisk infektion (fx hepatitis B eller C, immundefekt virus (HIV), syfilis, tuberkulose) • Anamnese med progressiv multifokal leukoencefalopati • Kontraindikation eller intolerance over for orale eller i.v. kortikosteroider • Kontraindikation til Rebif eller inkompatibilitet med brug af Rebif 		
Intervention	<p>Ocrelizumab 600 mg. Første dosis givet som 300 mg på dag 1 og 15, herefter 600 mg hver 24. uge. (N=417)</p> <p>Interferon beta-1a 44 µg tre gange ugentlig (N=418)</p>		
Baseline characteristics	<p>OPERA 2</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;">Ocrelizumab (N = 417)</td> <td style="text-align: center; width: 50%;">Interferon Beta- 1a (N = 418)</td> </tr> </table>	Ocrelizumab (N = 417)	Interferon Beta- 1a (N = 418)
Ocrelizumab (N = 417)	Interferon Beta- 1a (N = 418)		

	<p>Alder - år 37.2±9.1 37.4±9.0</p> <p>Kvinder — antal. (%) 271 (65.0) 280 (67.0)</p> <p>Geografisk region — no. (%)</p> <p>USA 112 (26.9) 114 (27.3)</p> <p>Resten af verden 305 (73.1) 304 (72.7)</p> <p>Tid siden symptomdebut — år 6.72±6.10 6.68±6.13</p> <p>Tid siden diagnose — år 4.15±4.95 4.13±5.07</p> <p>Antal attacker i forudgående 12 mdr. 1.32±0.69 1.34±0.73</p> <p>Antal forudgående sygdomsmodificerende behandling - antal/totalt antal. (%)† 304/417 (72.9) 314/417 (75.3)</p> <p>Forudgående sygdomsmodificerende behandling — antal/totalt antal (%)‡ 113/417 (27.1) 103/417 (24.7)</p> <p>Interferon 80/417 (19.2) 75/417 (18.0)</p> <p>Glatiramer acetate 39/417 (9.4) 44/417 (10.6)</p> <p>Natalizumab 1/417 (0.2) 0/417</p> <p>Fingolimod 4/417 (1.0) 0/417</p> <p>Dimethylfumarat 0/417 0/417</p> <p>Andet 1/417 (0.2) 1/417 (0.2)</p> <p>Middel EDSS score 2.78±1.30 2.84±1.38</p> <p>Antal gadolinium-opladende læsioner ved T1-vægtet MR-scan— antal/totalt antal (%)</p> <p>0 252/413 (61.0) 243/415 (58.6)</p> <p>1 58/413 (14.0) 62/415 (14.9)</p> <p>2 33/413 (8.0) 38/415 (9.2)</p> <p>3 15/413 (3.6) 14/415 (3.4)</p> <p>≥4 55/413 (13.3) 58/415 (14.0)</p> <p>Antal læsioner ved T2-vægtet MR-scan 49.26±38.59 51.01±35.69</p> <p>Volumen af læsioner ved T2-vægtet MR-scan (cm3) 10.73±14.28 10.61±12.30</p> <p>Normaliseret hjernevolumen (cm3) 1503.90±92.63 1501.12±90.98</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate (ARR) efter 96 ugers behandling <p>Sekundære effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger i en poollet tid til event analyse • Det totale kumulative gennemsnitlige antal gadolinium-opladende læsioner ved T1-vægtet MR-scan efter 24, 48 og 96 uger • Det totale antal nye eller nyligt forstørrede hyperintense læsioner ved T2-vægtet MR-scan ved uge 24, 48 og 96 • Andelen af patienter med sygdomsforbedring bekræftet efter 12 uger frem til uge 96 (poollet analyse) • Raten af vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 24 uger frem til 96 uger (poollet analyse) • Totalt antal nye hypointense læsioner på T1-vægtet MR-scanning ved ugerne 24, 48 og 96 • Ændringen i Multiple Sclerosis Functional Composite score fra baseline til uge 96 • Procentuel ændring i hjernevolumen fra uge 24 til 96 • Ændring i den fysiske component summary score af Medical Outcomes Study i SF-36 • Andelen af patienter med en baseline EDSS score på mindst 2,0, som ikke

	<p>havde dokumenteret sygdomsaktivitet (NEDA) (defineret som ingen attacker, ingen sygdomsprogression ved uge 12 og 24, ingen nye eller forstørrede læsioner på T2-vægtet MR-scanning og ingen gadolinium-opladende læsioner på t1-vægtet MR-scan ved uge 96).</p> <p>Øvrige sekundære effektmål omfattede farmakokinetik, farmakodynamik, og immunogenicitet af ocrelizumab, samt sikkerhed og tolerabilitet.</p>
Method of analysis	<p>Effektanalyser blev foretaget på ITT-populationen.</p> <p>For effektmålet andelen af patienter med NEDA på en ITT-population med eksklusion af patienter, som var ophørt med behandling af anden årsag end mangel på effekt eller død, og som ikke havde tegn på sygdom på tidspunktet for ophør i studiet.</p> <p>Den årlige attackrate analyseredes med en negativ binomial model med test for behandlingsforskelle mellem ocrelizumab og IFN beta-1a med justering for geografisk region og EDSS score.</p> <p>De 10 sekundære effektmål var præspecificeret til analyse i hierarkisk rækkefølge med en to-sidet alpha på 0,05.</p> <p>Syv af disse effektmål skulle analyseres i hvert af de to studier, men tre effektmål (sygdomsprogression bekræftet efter 12 og 24 uger samt sygdomsforbedring efter 12 uger) analyseredes på de poolede data.</p> <p>Alle patienter, som havde fået blot en enkelt dosis studie-medicin inkluderedes i safety analysen.</p>
Subgroup analyses	N/A

8.2.2 Studiekarakteristika - fingolimod

I ansøgningen indgår tre studier med fingolimod, som er tabuleret nedenfor.

- TRANSFORMS
- FREEDOMS
- FREEDOMS II

Tabel 16 (A2c) TRANSFORMS

Trial name	Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS)
NCT number	NCT00340834
Objective	Sammenligne effekt og sikkerhed af oral fingolimod og med intramuskulær interferon beta-1a (Avonex) hos patienter med recidiverende-remitterende MS.
Publications – title, author, journal, year	Cohen JA et al TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15.[6]
Study type and design	Et 12- måneders dobbeltblindet double-dummy randomiseret multicenter aktiv kontrol parallel gruppe fase III studie. Central randomisering i blokke af 6 efter forsøgssite. Centralt interaktivt voice-respons system. Forsøgsperson, studiepersonale, MR assessorer, Styrekomite medlemmer og studiets statistiker var blindet. Medicinen administreredes double-dummy for at opretholde blinding.
Follow-up time	Studiet var af 12 måneders varighed. 1153 (89 %) af patienterne fuldførte studiet.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inklusionskriterier Mænd og kvinder mellem 18 og 55 år med diagnosen multipel sclerose Patienter med et recidiverende-remitterende sygdomsforløb Patienter med EDSS score mellem 0 og 5,5 Eksklusionskriterier Patienter med anden kronisk sygdom i immunsystemet, maligniteter, akut lungesygdom, hjerteinsufficiens med mere. Graviditet og amning Patienter som ikke tåler interferon Andre protokoldefinerede in/eksklusionskriterier var også gældende
Intervention	Fingolimod 1,25 mg, oralt én gang dagligt (N=426) Fingolimod 0,5 mg, oralt én gang dagligt (N=431)

	Interferon beta-1a, 30 µg intramuskulært én gang ugentligt (N=435)		
Baseline characteristics	Fingolimod 1,25 mg (N=426)	Fingolimod 0,5 mg (N=431)	IFN beta-1a (N=435)
Alder - år			
Gennemsnit	35.8±8.4	36.7±8.8	36.0±8.3
Median (range)	36 (18–54)	37 (18–55)	36 (18–55)
Kvinder — antal (%)	293 (68.8)	282 (65.4)	295 (67.8)
Hvid race — antal (%)	404 (94.8)	404 (93.7)	408 (93.8)
Kliniske karakteristika			
Interval fra symptomdebut til randomisering - år			
Gennemsnit	7.3±6.0	7.5±6.2	7.4±6.3
Median (range)	6 (0–33)	6 (0–34)	6 (0–40)
Attakker i foregående år - antal			
Gennemsnit	1.5±0.9	1.5±1.2	1.5±0.8
Median (range)	1 (0–7)	1 (0–20)	1 (0–6)
Attakker i forudgående 2 år — antal			
Gennemsnit	2.2±1.2	2.3±2.2	2.3±1.2
Median (range)	2 (1–8)	2 (1–40)	2 (1–12)
EDSS score			
Gennemsnit	2.21±1.31	2.24±1.33	2.19±1.26
Median (range)	2.0 (0–5.5)	2.0 (0–5.5)	2.0 (0–5.5)
Tidligere behandling			
Enhver behandling — antal (%)	249 (58.5)	238 (55.2)	245 (56.3)
Enhver IFN beta	209 (49.1)	219 (50.8)	207 (47.6)
Glatiramer acetate	67 (15.7)	57 (13.2)	67 (15.4)
Natalizumab	3 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.2)
MRI fund¶			
Patienter uden gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtet scan antal/totalt antal (%)	270/412 (65.5)	288/427 (67.4)	268/425 (63.1)
Antal gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtet scan			
Gennemsnit	1.49±4.77	0.98±2.81	1.06±2.80
Median (range)	0 (0–66)	0 (0–29)	0 (0–36)
Volumen af læsioner på T2-vægtede scanninger — mm ³			
Gennemsnit	5085±5962	5170±6642	4924±5711

	<p>Median (range) 3096 (0–38,870) 2382 (0–46,280) 2901 (0–38,712)</p> <p>Normaliseret cerebralt volumen — cm³</p> <p>Gennemsnit 1526.2±76.4 1524.1±83.9 1526.7±77.9</p> <p>Median (range) 1528 (1300–1794) 1526 (1185–1862) 1533 (1231–1762)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> Estimeret Annualiseret Attak rate (ARR) i hovedfasen af studiet (baseline til måned 12) <p>Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> Antallet af nye eller nyligt forstørrede T2 læsioner sammenlignet med baseline i hovedfasen af studiet Andelen af deltagere uden 3 måneders sygdomsforværring iflg. EDSS ved afslutningen af hovedstudiet Estimeret ARR i hoved- og ekstensionsfasen af studiet (måned 0 til afslutning af studiet (op til ca. 4,5 år)) Antallet af nye eller nyligt forstørrede T2 læsioner i ekstensionsfasen af studiet (fra måned 12 til afslutning af studiet (op til ca. 3,5 år)) Andelen af deltagere fri for 3 og 6-måneders sygdomsforværring iflg. EDSS ved afslutningen af ekstensionsfasen af studiet (baseline til afslutning af studiet (op til ca. 4,5 år))
Method of analysis	<p>Den modificerede ITT-kohorte som omfattede alle randomiserede patienter, som modtog mindst én dosis studiemedicin var det primære fokus for analyse af effekt og sikkerhed.</p> <p>Tid til bekræftet sygdomsforværring blev estimeret efter Kaplan-Meier metoden og en logistisk regressionsmodel.</p> <p>Cox proportional hazards model anvendtes til modellering af tid til event.</p> <p>Safety analyse i form af deskriptiv metode udførtes på safety populationen, som udgjordes af alle patienter, som modtog mindst én dosis studiemedicin.</p>
Subgroup analyses	N/A

Tabel 17 (A2d) FREEDOMS

Trial name	FREEDOMS - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis
NCT number	NCT00289978
Objective	At undersøge effekten af daglig fingolimod behandling i 24 måneder på attack rate, vedvarende sygdomsforværring og MR inflammationsparametre, samt

	sygdomsbyrde og vævsdestruktion hos patienter med RRMS.			
Publications – title, author, journal, year	<p>Kappos L, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401.[10]</p> <p>Kappos L, 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). American Academy of Neurology (Poster PD6002)2011.[11]</p>			
Study type and design	<p>Fase III dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret studie.</p> <p>Patienterne randomiseredes (1:1:1) til fingolimod 0,5 mg, fingolimod 1,25 mg eller placebo.</p> <p>Randomisering udførtes centralt med anvendelse af et valideret system og stratificering efter studiesite med en blokstørrelse på 6.</p> <p>Deltager og investigator var blindet. En blindet uafhængig assessor vurderede de kliniske test, lige som MR-skanninger vurderedes af et uafhængigt MR-center.</p>			
Follow-up time	Studiets varighed var 24 måneder. 1033 af 1272 patienter fuldførte studiet.			
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mænd og kvinder mellem 18 og 55 år med diagnosen RRMS • Patienter med recidiverende-remitterende sygdomsforløb • Patienter med EDSS score mellem 0-5,5 begge inklusive <p>Eksklusionskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med anden kronisk sygdom i immunsystemet, maligniteter, akut pulmonel sygdom, hjerteinsufficiens etc. • Gravide eller ammende kvinder <p>Andre protokoldefinerede in/eksklusionskriterier var også gældende for dette studie.</p>			
Intervention	<p>Fingolimod 0,5mg, oralt x 1 dagligt (N=429)</p> <p>Fingolimod 1,25 mg, oralt x 1 dagligt (N=425)</p> <p>Placebo for ovenstående, oralt x 1 dagligt (N=418)</p>			
Baseline characteristics	Karakteristikum	Fingolimod 1.25 mg (N = 429)	0,5 mg (N = 425)	Placebo (N = 418)
	Alder – år			
	Gennemsnit	37.4±8.9	36.6±8.8	37.2±8.6

Median (range)	38.0 (17–55)	36.0 (18–55)	37.0 (18–55)
Køn, kvinder — antal (%)	295 (68.8)	296 (69.6)	298 (71.3)
Sygehistorie			
Tid fra første MS symptom til randomisering — år			
Gennemsnit	8.4±6.9	8.0±6.6	8.1±6.4
Median (range)	6.9 (0–37)	6.6 (0–35)	7.0 (0–32)
Attakker — antal			
Inden for det seneste år			
Gennemsnit	1.5±0.8	1.5±0.8	1.4±0.7
Median (range)	1.0 (0–6)	1.0 (0–5)	1.0 (0–6)
Inden for de seneste to år			
Gennemsnit	2.1±1.3	2.1±1.1	2.2±1.2
Median (range)	2.0 (1–10)	2.0 (1–11)	2.0 (1–10)
EDSS score†			
Gennemsnit	2.4±1.4	2.3±1.3	2.5±1.3
Median (range)	2.0 (0–5.5)	2.0 (0–5.5)	2.0 (0–5.5)
Antal tidligere sygdomsmodificerende behandlinger — antal (%)			
259 (60.4)	244 (57.4)	249 (59.6)	
MR parametre			
Fravær af gadolinium-opladende læsioner — antal (%)			
257 (60.6)	263 (62.0)	262 (63.0)	
Antal gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtet MR			
Gennemsnit	1.8±4.7	1.6±5.6	1.3±2.9
Median (range)	0 (0–50)	0 (0–84)	0 (0–26)
Volumen af læsioner på T2-vægtede skanninger mm ³			
Gennemsnit	6829±8491	6128±7623	6162±7085
Median (range)	3557 (0–47,734)	3303 (0–47,148)	3416 (0–37,148)
Volumen af hypointense læsioner på T1-vægtede skanning — mm ³			
Gennemsnit	2114±3220	1898±2854	1962±3131

	<p>Median (range) 860 (0–25,886) 814 (0–22,378) 811 (0–20,956)</p> <p>Normaliseret cerebralt volumen — ml</p> <p>Gennemsnit 1511±86 1521±83 1512±85</p> <p>Median (range) 1515 (1217-1764) 1529 (1144-1734) 1515 (1230-1723)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimeret årlig attackrate (ARR) fra baseline til afslutning af studiet (måned 24) <p>Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentdelen af patienter fri for sygdomsforværring ved måned 24 vurderet med EDSS (fra baseline til måned 24) • Antallet af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner ved måned 24 i sammenligning med baseline (fra baseline til afslutning af studiet – måned 24) <p>Ovenstående er fra clinicaltrials.gov.</p> <p>Af publikationen fremgår også følgende effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundært nøgleeffektmål var vedvarende sygdomsforværring (CDP 12) <p>Der ud over var der følgende sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tid til første tilbagefald • Tid til progression (efter 6 måneder) • Ændring i EDSS score og MSFC score fra baseline til 24 måneder • Antal gadolinium-opladende læsioner • Andelen af patienter uden gadolinium-opladende elementer • Antallet af nye eller nyligt forværrede læsioner på T2-vægtet skanning • Volumen af hyperintense læsioner (T2-vægtet) og hypointense læsioner (T1-vægte) • Ændring i cerebralt volumen mellem baseline og måned 24
Method of analysis	<p>Både intention to treat og safety population omfattede alle patienter, som var blevet randomiseret.</p> <p>ARR estimeredes med negativ binomial regression med justering for studiegruppe, land, antal tilbagefald inden for 2 år før randomisering, og EDSS score ved baseline.</p> <p>Tid til recidiv eller progression estimeredes ved Kaplan-Meier metoden. Tid til CDP 12 eller 24 sammenlignedes vha. log-rank test og i supporterende analyse</p>

	med Cox proportional hazard model justeret for studiegruppe, land, baseline EDSS score, og alder. For kontrol for type 1 fejl anvendtes hierarkisk test.
Subgroup analyses	N/A

Tabel 18 (A2e) FREEDOMS II

Trial name	FREEDOMS II Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis
NCT number	NCT00355134
Objective	At evaluere sikkerhed, tolerabilitet og effekt af to doser fingolimod sammenlignet med placebo på effektparametre hos patienter med recidiverende remitterende multipel sclerose (RRMS).
Publications – title, author, journal, year	Calabresi PA, 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. <i>Lancet Neurol.</i> 2014 Jun;13(6):545-56. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2013 Jun;13(6):536. [5]
Study type and design	24-måneders randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppe multicenter fase III studie. Randomisering 1:1:1 (fingolimod 0,5 mg : fingolimod 1,25 mg : placebo) stratificeret efter studie site. Randomiseringssekvensen var automatisk genereret. Patienter, investigator og outcomes assessor var blindede. Alle MR-skanninger vurderedes af en uafhængig blindet assessor.
Follow-up time	Studiets varighed var 24 måneder. Af 1083 randomiserede patienter fuldførte 780 patienter studiet.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Mænd og kvinder mellem 18 og 55 år med diagnosen RRMS • Patienter med recidiverende-remitterende sygdomsforløb • Patienter med EDSS score mellem 0-5,5 begge inklusive Eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med anden kronisk sygdom i immunsystemet, maligniteter, akut pulmonal sygdom, hjerteinsufficiens etc. • Gravide eller ammende kvinder Andre protokoldefinerede in/eksklusionskriterier var også gældende for dette

	studie.		
Intervention	Fingolimod 0,5mg, oralt x 1 dagligt (N=251) Fingolimod 1,25 mg, oralt x 1 dagligt (N=272) Placebo for ovenstående, oralt x 1 dagligt (N=255)		
Baseline characteristics	Fingolimod 1,25 mg (N=370)	Fingolimod 0,5 mg (N=358)	Placebo (N=355)
Alder, år			
Gennemsnit (SD)	40·9 (8·9)	40·6 (8·4)	40·1 (8·4)
Median (range)	42·0 (18 to 57)	41·0 (18 to 55)	40·0 (19 to 55)
Antal kvinder (%)	281 (76)	275 (77)	288 (81)
Body-mass index (kg/m ²)			
Gennemsnit (SD)	27·41 (5·956)	27·74 (5·952)	27·67 (6·458)
Median (range)	26·57 (16·7 to 45·9)	26·96 (13·9 to 50·8)	26·66 (16·9 to 56·6)
Anamnese og tidl. behandling			
År fra første symptom til randomisering			
Gennemsnit (SD)	10·8 (8·2)	10·4 (8·0)	10·6 (7·9)
Median (range)	8·9 (0 to 50)	8·6 (0 to 49)	9·2 (0 to 40)
Antal tilbagefald i det foregående år			
Gennemsnit (SD)	1·5 (1·0)	1·4 (0·9)	1·5 (0·9)
Median (range)	1·0 (0 to 12)	1·0 (0 to 6)	1·0 (0 to 7)
Antal tilbagefald de seneste to år			
Gennemsnit (SD)	2·3 (2·0)	2·2 (1·4)	2·2 (1·5)
Median (range)	2·0 (1 to 30)	2·0 (1 to 8)	2·0 (1 to 14)
EDSS score			
Gennemsnit (SD)	2·5 (1·3)	2·4 (1·3)	2·4 (1·3)
Median (range)	2·5 (0·0 to 6·0)	2·0 (0·0 to	2·0 (0·0 to

		6·5)	6·0)
MSFC score			
Gennemsnit (SD)	0·0 (0·7)	0·04 (0·7)	−0·02 (0·8)
Median (range)	0·11 (−4·5 to 1·1)	0·18 (−2·7 to 2·1)	0·13 (−4·5 to 1·8)
Antal patienter med forudgående behandling (%)	287 (78%)	264 (74%)	259 (73%)
Ethvert interferon β	245 (66%)	218 (61%)	209 (59%)
Interferon β-1a (intramuskulært)	153 (41%)	129 (36%)	125 (35%)
Interferon β-1a (subkutant)	91 (25%)	91 (25%)	94 (27%)
Interferon β-1b (subkutant)	90 (24%)	73 (20%)	76 (21%)
Glatiramer acetate	169 (46%)	129 (36%)	146 (41%)
Natalizumab	23 (6%)	17 (5%)	23 (7%)
MR sygdomskaraktetika			
Antal patienter uden gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtede optagelser	254/367 (69%)	218/357 (61%)	225/354 (64%)
Antal gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtede optagelser			
Gennemsnit (SD)	1·3 (3·6)	1·3 (3·4)	1·2 (3·2)
Median (range)	0 (0 to 26)	0 (0 to 33)	0 (0 to 46)
Total volumen af gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtede optagelser (mm ³)			
Gennemsnit (SD)	103 (299)	144 (448)	107 (307)
Median (range)	0 (0 to 3162)	0 (0 to 5570)	0 (0 to 4060)
Total volumen af læsioner på T2-vægtede optagelser (mm ³)			
Gennemsnit (SD)	4936 (7286)	5484 (8000)	5553 (7841)
Median (range)	2123 (0 to 55 257)	2356 (0 to 54 369)	2702 (0 to 69 203)

	<p>Total volumen af hypointense læsioner på T1-vægtede optagelser (mm³)</p> <table data-bbox="491 322 1374 667"> <tr> <td>Gennemsnit (SD)</td> <td>1144 (2312)</td> <td>1417 (3011)</td> <td>1434 (2732)</td> </tr> <tr> <td>Median (range)</td> <td>273 (0 to 431)</td> <td>343 (0 to 937)</td> <td>377 (0 to 17 362)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Normaliseret cerebralt volumen (cm³)</td> </tr> <tr> <td>Gennemsnit (SD)</td> <td>1518 (79)</td> <td>1522 (82)</td> <td>1526 (85)</td> </tr> <tr> <td>Median (range)</td> <td>1520 (1321 to 1741)</td> <td>1530 (1285 to 1721)</td> <td>1532 (1253 to 1756)</td> </tr> </table>	Gennemsnit (SD)	1144 (2312)	1417 (3011)	1434 (2732)	Median (range)	273 (0 to 431)	343 (0 to 937)	377 (0 to 17 362)	Normaliseret cerebralt volumen (cm ³)				Gennemsnit (SD)	1518 (79)	1522 (82)	1526 (85)	Median (range)	1520 (1321 to 1741)	1530 (1285 to 1721)	1532 (1253 to 1756)
Gennemsnit (SD)	1144 (2312)	1417 (3011)	1434 (2732)																		
Median (range)	273 (0 to 431)	343 (0 to 937)	377 (0 to 17 362)																		
Normaliseret cerebralt volumen (cm ³)																					
Gennemsnit (SD)	1518 (79)	1522 (82)	1526 (85)																		
Median (range)	1520 (1321 to 1741)	1530 (1285 to 1721)	1532 (1253 to 1756)																		
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <ol data-bbox="523 786 1374 853" style="list-style-type: none"> 1. Estimeret aggregeret annualiseret attack rate (ARR) op til måned 24 [Tidshorisont 24 måneder] <p>Sekundære effektmål:</p> <ol data-bbox="523 920 1406 1964" style="list-style-type: none"> 1. Estimeret aggregeret annualiseret attack rate til afslutning af studiet [Tidshorisont: Fra baseline til afslutning af studiet (op til ca. 54 måneder)] 2. Procentvis ændring fra baseline i cerebral volumen [Tidshorisont: Baseline, måned 24 og afslutning af studiet (op til ca 54 måneder)] 3. Antal af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner [Tidshorisont: Fra baseline til måned 48] 4. Antal gadolinium-opladende T1-læsioner [Tidshorisont: Baseline, måned 24 og afslutning af studiet (op til ca. 54 måneder)] 5. Ændring fra baseline i læsionsvolumen ved måned 24 (Hovedfasen) [Tidshorisont: Baseline til måned 24] 6. Procentdelen af deltagere fri for 3 måneders Confirmed Disability Progression ved måned 24 og ved afslutning af studiet. [Tidshorisont: 24 måneder, og afslutning af studiet (op til ca. 54 måneder)] 7. Procentdelen af deltagere fri for 6 måneders Confirmed Disability Progression ved måned 24 og ved afslutning af studiet. [Tidshorisont: 24 måneder, og afslutning af studiet (op til ca. 54 måneder)] 8. Andelen af deltagere som er recidivfri op til måned 24 [Tidshorisont: 24 måneder] 9. Procentdelen af deltagere som er recidiv fri op til afslutningen af studiet [Tidshorisont: Fra baseline til afslutning af studiet (op til ca. 54 																				

	<p>måneder))</p> <p>10. Ændring fra baseline i Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Z-score [Tidshorisont: baseline, 24 måneder, og afslutning af studiet (op til ca. 54 måneder)]</p>
Method of analysis	<p>Det primære effektmål analyseredes ved intention-to-treat analyse.</p> <p>De annualiserede attack rater sammenlignedes med en negativ binomial regressionsmodel justeret for behandling, region, antal tilbagefald inden for 2 år før randomisering samt baseline EDSS score.</p> <p>Andelen af recidivfri patienter analyseredes med logistisk regression justeret for de ovennævnte fire variable. Cerebral volumen, T2 læsion volumen og T1 læsion antal og volumen sammenlignedes med rank ANCOVA justeret for behandling, region og baselineværdier. Antallet af nye eller nyligt forstørrede T2 læsioner analyseredes vha. negativ binomial og rank ANCOVA, og andelen af patienter fri for læsioner med en logistiskregressions model, begge også justeret for behandling, region, og baselineværdier. Tid til første recidiv eller sygdomsforværring estimeredes med Kaplan–Meier metoden, og behandlingsgrupperne sammenlignedes med en log rank test.</p> <p>En supporterende analyse omfattede Cox proportional-hazards modellen med justering for behandling, region, baseline EDSS score og alder.</p> <p>Andelen af patienter uden sygdomsforværring analyseredes med Kaplan–Meier estimater og behandlingsforskelle sammenlignedes med en log-rank test.</p> <p>På forespørgsel fra EMA udførtes yderligere post-hoc subgruppe analyser for at undersøge det mulige bidrag af patienter med baseline EDSS på 0 til det samlede resultat i både FREEDOMS og FREEDOMS II for at vurdere om risikoen for sygdomsforværring blev reduceret i fingolimod 0,5 mg gruppen sammenlignet med placebo for subgruppen af patienter med EDSS > 1.</p> <p>Safety data præsenteres deskriptivt.</p>
Subgroup analyses	<p>For each analysis, provide the following information:</p> <ul style="list-style-type: none"> - characteristics of included population - method of analysis - prespecified or post hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis.

8.2.3 Studiekarakteristika - natalizumab

I ansøgningen indgår eet studie med natalizumab – AFFIRM, som er beskrevet nedenfor.

Tabel 19 (A2f) AFFIRM

Trial name	AFFIRM A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
NCT number	NCT00027300
Objective	At bekræfte effekten og vurdere langtidssikkerhed ved behandling af recidiverende multipel sclerose med natalizumab
Publications – title, author, journal, year	Polman CH, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910[13] Rudick RA et al. AFFIRM and SENTINEL Investigators. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. Ann Neurol. 2007 Oct;62(4):335-46. [14]
Study type and design	Randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret parallel gruppe multicenter fase III studie Forsøgspersoner, investigatorer, outcomes assessor samt sponsorpersonale og investigator advisory panel var blindede Computergenereret blokrandomisering 2:1 (2 aktive, 1 placebo) via interaktivt voice respons system
Follow-up time	120 uger 851 af 942 patienter fuldførte studiet
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Mænd og kvinder • Diagnosen multipel sclerose efter McDonald kriterier • Alder 18-50 år begge inklusive • Baseline EDSS score mellem 0,0 og 5,0, begge inklusive • Have oplevet mindst et attack inden for de seneste 12 måneder inden randomisering • Cerebral MR-scanning visende læsion(er) konsistent med MS • Informeret samtykke Eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Primær progressiv sclerose, sekundær progressiv eller progressiv recidiverende MS • Recidiv af MS er efter investigators opfattelse sket inden for 50 dage forud for randomisering og/eller forsøgspersonen er ikke stabiliseret efter tidligere tilbagefald • Klinisk betydende infektionssygdom inden for 30 dage forud for

	<p>randomisering</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnese med eller abnorme laboratorie resultater indikerende enhver betydende kardiell, endokrinologisk, hæmatologisk, hepatisk, immunologisk, metabolisk, urologisk, pulmonel, gastrointestinal, dermatologisk, psykiatrisk, renal og/eller anden større sygdom, som efter investigators mening kunne udelukke administration af rekombinant humaniseret antistof immunmodulerende behandling i 116 uger. Anamnese med svær allergisk eller anafylaktisk reaktion eller kendt overfølsomhed Manglende evne til at gennemføre 25-fods gangtest, 9HPT eller PASAT 3 Abnorme blodprøver ved screeningsbesøget 																																																																																																																																																																															
Intervention	<p>Natalizumab 300 mg intravenøst hver fjerde uge (N=627)</p> <p>Placebo for natalizumab intravenøst hver fjerde uge (N=315)</p>																																																																																																																																																																															
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Karakteristikum</th> <th>Natalizumab (N = 627)</th> <th>Placebo (N = 315)</th> <th>Total (N = 942)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder - år</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Gennemsnit</td> <td>35.6±8.5</td> <td>36.7±7.8</td> <td>36.0±8.3</td> <td>0.056</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>18–50</td> <td>19–50</td> <td>18–50</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Køn – antal patienter (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mænd</td> <td>178 (28)</td> <td>104 (33)</td> <td>282 (30)</td> <td>0.144</td> </tr> <tr> <td> Kvinder</td> <td>449 (72)</td> <td>211 (67)</td> <td>660 (70)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Race — antal patienter (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Hvid</td> <td>603 (96)</td> <td>296 (94)</td> <td>899 (95)</td> <td>0.126</td> </tr> <tr> <td> Andet</td> <td>24 (4)</td> <td>19 (6)</td> <td>43 (5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>McDonald kriterier – antal patienter (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1 (≥2 angreb, ≥2 læsioner)</td> <td>528 (84)</td> <td>261 (83)</td> <td>789 (84)</td> <td>0.938</td> </tr> <tr> <td> 2 (≥2 angreb, 1 læsion)</td> <td>72 (11)</td> <td>40 (13)</td> <td>112 (12)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 3 (1 angreb, ≥2 læsioner)</td> <td>18 (3)</td> <td>10 (3)</td> <td>28 (3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 4 (1 angreb, 1 læsion)</td> <td>9 (1)</td> <td>4 (1)</td> <td>13 (1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sygdomsvarighed - år</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>5.0</td> <td>6.0</td> <td>5.0</td> <td>0.511</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>0–34</td> <td>0–33</td> <td>0–34</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Antal tilbagefald det seneste år— antal patienter (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>6 (<1)</td> <td>6 (2)</td> <td>12 (1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>368 (59)</td> <td>180 (57)</td> <td>548 (58)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>197 (31)</td> <td>102 (32)</td> <td>299 (32)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥3</td> <td>56 (9)</td> <td>27 (9)</td> <td>83 (9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean</td> <td>1.53±0.91</td> <td>1.50±0.77</td> <td>1.52±0.86</td> <td>0.640</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>0–12</td> <td>0–5</td> <td>0–12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EDSS score — antal patienter (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>31 (5)</td> <td>18 (6)</td> <td>49 (5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1.0–1.5</td> <td>179 (29)</td> <td>94 (30)</td> <td>273 (29)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 2.0–2.5</td> <td>208 (33)</td> <td>103 (33)</td> <td>311 (33)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 3.0–3.5</td> <td>130 (21)</td> <td>63 (20)</td> <td>193 (20)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 4.0–4.5</td> <td>60 (10)</td> <td>28 (9)</td> <td>88 (9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 5.0</td> <td>17 (3)</td> <td>7 (2)</td> <td>24 (3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥5.5</td> <td>2 (<1)</td> <td>2 (<1)</td> <td>4 (<1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Gennemsnit</td> <td>2.3±1.2</td> <td>2.3±1.2</td> <td>2.3±1.2</td> <td>0.784</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>0-6</td> <td>0-6</td> <td>0-6</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Karakteristikum	Natalizumab (N = 627)	Placebo (N = 315)	Total (N = 942)	P Value	Alder - år					Gennemsnit	35.6±8.5	36.7±7.8	36.0±8.3	0.056	Range	18–50	19–50	18–50		Køn – antal patienter (%)					Mænd	178 (28)	104 (33)	282 (30)	0.144	Kvinder	449 (72)	211 (67)	660 (70)		Race — antal patienter (%)					Hvid	603 (96)	296 (94)	899 (95)	0.126	Andet	24 (4)	19 (6)	43 (5)		McDonald kriterier – antal patienter (%)					1 (≥2 angreb, ≥2 læsioner)	528 (84)	261 (83)	789 (84)	0.938	2 (≥2 angreb, 1 læsion)	72 (11)	40 (13)	112 (12)		3 (1 angreb, ≥2 læsioner)	18 (3)	10 (3)	28 (3)		4 (1 angreb, 1 læsion)	9 (1)	4 (1)	13 (1)		Sygdomsvarighed - år					Median	5.0	6.0	5.0	0.511	Range	0–34	0–33	0–34		Antal tilbagefald det seneste år— antal patienter (%)					0	6 (<1)	6 (2)	12 (1)		1	368 (59)	180 (57)	548 (58)		2	197 (31)	102 (32)	299 (32)		≥3	56 (9)	27 (9)	83 (9)		Mean	1.53±0.91	1.50±0.77	1.52±0.86	0.640	Range	0–12	0–5	0–12		EDSS score — antal patienter (%)					0	31 (5)	18 (6)	49 (5)		1.0–1.5	179 (29)	94 (30)	273 (29)		2.0–2.5	208 (33)	103 (33)	311 (33)		3.0–3.5	130 (21)	63 (20)	193 (20)		4.0–4.5	60 (10)	28 (9)	88 (9)		5.0	17 (3)	7 (2)	24 (3)		≥5.5	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)		Gennemsnit	2.3±1.2	2.3±1.2	2.3±1.2	0.784	Range	0-6	0-6	0-6	
Karakteristikum	Natalizumab (N = 627)	Placebo (N = 315)	Total (N = 942)	P Value																																																																																																																																																																												
Alder - år																																																																																																																																																																																
Gennemsnit	35.6±8.5	36.7±7.8	36.0±8.3	0.056																																																																																																																																																																												
Range	18–50	19–50	18–50																																																																																																																																																																													
Køn – antal patienter (%)																																																																																																																																																																																
Mænd	178 (28)	104 (33)	282 (30)	0.144																																																																																																																																																																												
Kvinder	449 (72)	211 (67)	660 (70)																																																																																																																																																																													
Race — antal patienter (%)																																																																																																																																																																																
Hvid	603 (96)	296 (94)	899 (95)	0.126																																																																																																																																																																												
Andet	24 (4)	19 (6)	43 (5)																																																																																																																																																																													
McDonald kriterier – antal patienter (%)																																																																																																																																																																																
1 (≥2 angreb, ≥2 læsioner)	528 (84)	261 (83)	789 (84)	0.938																																																																																																																																																																												
2 (≥2 angreb, 1 læsion)	72 (11)	40 (13)	112 (12)																																																																																																																																																																													
3 (1 angreb, ≥2 læsioner)	18 (3)	10 (3)	28 (3)																																																																																																																																																																													
4 (1 angreb, 1 læsion)	9 (1)	4 (1)	13 (1)																																																																																																																																																																													
Sygdomsvarighed - år																																																																																																																																																																																
Median	5.0	6.0	5.0	0.511																																																																																																																																																																												
Range	0–34	0–33	0–34																																																																																																																																																																													
Antal tilbagefald det seneste år— antal patienter (%)																																																																																																																																																																																
0	6 (<1)	6 (2)	12 (1)																																																																																																																																																																													
1	368 (59)	180 (57)	548 (58)																																																																																																																																																																													
2	197 (31)	102 (32)	299 (32)																																																																																																																																																																													
≥3	56 (9)	27 (9)	83 (9)																																																																																																																																																																													
Mean	1.53±0.91	1.50±0.77	1.52±0.86	0.640																																																																																																																																																																												
Range	0–12	0–5	0–12																																																																																																																																																																													
EDSS score — antal patienter (%)																																																																																																																																																																																
0	31 (5)	18 (6)	49 (5)																																																																																																																																																																													
1.0–1.5	179 (29)	94 (30)	273 (29)																																																																																																																																																																													
2.0–2.5	208 (33)	103 (33)	311 (33)																																																																																																																																																																													
3.0–3.5	130 (21)	63 (20)	193 (20)																																																																																																																																																																													
4.0–4.5	60 (10)	28 (9)	88 (9)																																																																																																																																																																													
5.0	17 (3)	7 (2)	24 (3)																																																																																																																																																																													
≥5.5	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)																																																																																																																																																																													
Gennemsnit	2.3±1.2	2.3±1.2	2.3±1.2	0.784																																																																																																																																																																												
Range	0-6	0-6	0-6																																																																																																																																																																													
Primary and secondary																																																																																																																																																																																

endpoints	<p>Studiet havde forskellige effektmål efter hhv. År 1 og år 2.</p> <p>År 1 – Primært effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raten af klinisk attack <p>År 1 – Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antallet af nye eller større hyper intense læsioner ved T2-vægtet MR-scanning • Antallet af læsioner identificeret ved gadolinium-opladende MR-scanning • Andelen af patienter uden attacker <p>År 2 – Primært effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulative sandsynlighed for vedvarende sygdomsprogression defineret som en øgning på 1,0 eller mere på EDSS fra en baseline score på 1.0 eller højere eller en øgning på 1,5 eller mere fra en baseline på 0, som varede ved i 12 uger. <p>År 2 – Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raten af klinisk tilbagefald • Volumen af læsioner identificeret ved T2-vægtet MR-skanning • Antallet af nye hypointense læsioner ved T1-vægtet MR-scanning • Sygdomsforværring målt ved Multiple Sclerosis Functional Composite
Method of analysis	<p>Alle analyser udførtes efter ITT-princippet.</p> <p>Det primære effektmål ved år 2 vurderedes ved tid til progression ved Cox-proportional hazard model</p> <p>Det primære effekt mål ved år 1 Årlige klinisk tilbagefald vurderedes ved Poisson-regression.</p>
Subgroup analyses	N/A

8.2.4 Studiekarakteristika - alemtuzumab

I ansøgningen indgår to studier med alemtuzumab, som er beskrevet nedenfor.

- CARE MS I
- CARE MS II

Tabel 20 (A2g) CARE MS I

Trial name	CARE I - Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial
NCT number	NCT00530348
Objective	At evaluere effekten af alemtuzumab sammenlignet med interferon beta 1a hos behandlingsnaive patienter med tidlig recidiverende-remitterende multipel sclerose.
Publications – title, author, journal, year	Cohen JA, et al.; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.[7]
Study type and design	<p>Randomiseret, kontrolleret, parallel-gruppe, enkelt-blindet (assessor-blindet), fase III studie.</p> <p>Randomisering 2:1 (alemtuzumab:interferon beta-1a) med interaktivt voice respons system</p> <p>Stratificering efter studiesite</p> <p>Blinding af patienter og investigator kunne ikke gennemføres pga. forskelligheder i bivirkningsprofil og administrationsform for de to interventioner.</p>
Follow-up time	<p>2 år.</p> <p>526 (93%) af de randomiserede patienter gennemførte studiet.</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informeret samtykke • Køn: Alle • Alder 18-50 år (inklusive) på tidspunktet for underskrift af informeret samtykke • Diagnosen multipel sclerose iht. de opdaterede McDonald kriterier, samt cerebral MR-scanning visende white matter lesions, svarende til MS inden for 5 år forud for screening. • Debut af MS-symptomer (som vurderet af en neurolog, enten ved screening eller retrospektivt) inden for 5 år forud for underskrift af informeret samtykke. • Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 0.0 til 3.0 (inklusive) ved screening • Mindst to eller flere MS-attakker (første episode eller attack) inden for 24

	<p>måneder fra underskrift af informeret samtykke, med mindst ét attack inden for de forudgående 12 måneder før underskrift af informeret samtykke, med objektive neurologiske symptomer bekræftet af læge, sygeplejersker eller en anden af Genzyme godkendt sundhedsperson, og de objektive symptomer kunne identificeres retrospektivt.</p> <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modtaget tidligere behandling for MS andet end kortikosteroider fx alemtuzumab, interferoner, intravenøse globuliner, glatiramer acetat, natalizumab og mitoxantrone. • Eksponering for azathioprin, cladribin, cyclophosphamid, cyclosporin A, methotrexat, eller anden immunosuppressiv agent forskellig fra kortikosteroid behandling • Enhver progressiv form for MS • Anamneses med maligniteter (undtagen basalcelle carcinom) • CD4 +, CD8 + tal, B celle, eller absolut neutrofil tal mindre end laveste normalværdi ved screening • Kendt blødningsforstyrrelse (fx dysfibrinogenæmi, factor IX mangel, hæmofili, Von Willebrands sygdom, dissemineret intravaskulær koagulation, fibrinogen mangel, eller koagulationsfaktormangel) • Signifikant autoimmun sygdom omfattende men ikke begrænset til immuncytopenier, reumatoid arthrit, systemisk lupus erythematosus, anden bindevævssygdom, vaskulitis, inflammatorisk tarm sygdom, svær psoriasis • Tilstedeværelse af anti-thyroidstimulerende hormon (TSH) receptor (TSHR) antistoffer (dvs. over nedre normalværdi) • Aktiv infektion eller i høj risiko for infektion 		
Intervention	<p>Alemtuzumab 12 mg iv, 5 dage ved baseline og 3 dage ved måned 12</p> <p>Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg, subkutant, tre gange ugentligt.</p>		
Baseline characteristics		Interferon beta-1a (n=187)	Alemtuzumab (n=376)
Alder, år		33·2 (8·5)	33·0 (8·0)
Køn, kvinder		122 (65%)	243 (65%)
Race, hvid		180 (96%)	352 (94%)
Tid fra symptomdebut til randomisering, år			
Middelværdi		2·0 (1·3)	2·1 (1·4)
Median		1·5 (0·2–5·0)	1·7 (0·1–5·2)
EDSS score subgruppe			
0		9 (5%)	15 (4%)

	1-1.5	60 (32%)	126 (34%)
	2-0	50 (27%)	87 (23%)
	2.5-3.0	65 (35%)	140 (37%)
	3.5-4.0*	3 (2%)	8 (2%)
	Middelværdi	2.0 (0.8)	2.0 (0.8)
	Median	2.0 (0-3.5)	2.0 (0-4.0)
	Attakker i foregående år		
	0	4 (2%)	6 (2%)
	1	66 (35%)	145 (39%)
	2	94 (50%)	169 (45%)
	≥3	23 (12%)	56 (15%)
	Mean	1.8 (0.8)	1.8 (0.8)
	Median (range)	2.0 (0-5)	2.0 (0-5)
	Antal gadolinium-opladende læsioner (T1-vægtede scanninger)		
	Middelværdi	2.2 (4.9)	2.3 (5.1)
	Median (range)	1.0 (0-36)	0.0 (0-32)
	Patienter med baseline læsioner	94/183 (51%)	171/371 (46%)
	T2-hyperintense læsioner volumen, cm ³		
	Middelværdi	7.3 (9.9)	7.4 (9.0)
	Median	3.8 (0.1-55.5)	4.2 (0.0-49.0)
	Cerebral parenkymal fraktion		
	Middelværdi	0.818 (0.021)	0.821 (0.022)
	Median	0.818 (0.763-0.865)	0.821 (0.686-0.878)
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <p>Kombineret effektmål i form af årlig relaps rate og tid til 6 måneders vedvarende sygdomsforværring (sustained accumulation of disability)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et attack defineredes som ny eller forværring af neurologiske symptomer af mindst 48 timers varighed uden pyreksi efter mindst 30 dags klinisk stabilitet • Vedvarende sygdomsforværring defineredes som en øgning fra baseline på mindst ét EDSS point (eller 1,5 EDSS point ved baseline score = 0) over 6 måneder. <p>Sekundære effektmål over 24 måneder</p>		

	<ul style="list-style-type: none"> • Andelen af patienter uden angreb • Ændring i EDSS • Procentvis ændring i T2-hyperintense læsioner • Ændring i Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)
Method of analysis	<p>Den primære analyse af effekt og sikkerhed omfattede alle patienter, som havde modtaget mindst én dosis studiemedicin.</p> <p>Den primære effektanalyse justeredes for multiple sammenligning med Hochbergs procedure.</p> <p>Behandlingseffekten af angreb rate vurderedes med proportional mean metode og af vedvarende sygdomsforværring med en proportional hazards model. Årlig angreb rate estimeredes med en negativ binomial regressionsmodel.</p> <p>Sekundære effektmål testedes for multipel sammenligning i denne rækkefølge: andelen af angrebsfri patienter, ændring i EDSS, volumen af T2-læsioner samt MSFC. Formel testing ophørte ved enhver p-værdi >0.05, men p-værdier og konfidensintervaller rapporteres af deskriptive årsager.</p> <p>Proportional hazards metode anvendtes til analyse af andelen af patienter som var recidivfri.</p> <p>Mixed model for repeated measures anvendtes til analyse af ændringer fra baseline for EDSS og MSFC. Behandlingsammenligninger for alle tests udførtes med non-parametrisk statistik for gentagne målinger. ANCOVA modellen anvendtes til test af volumen af T2-hyperintense læsioner. Andelen af patienter med ny eller voksende T2-hyperintense læsioner eller gadolinium opladende læsioner, samt patienter uden sygdomsaktivitet analyseredes ved logistisk regression.</p>
Subgroup analyses	N/A

Tabel 21 (A2h) CARE MS II

Trial name	CARE II - Alemtuzumab for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial
NCT number	NCT00548405
Objective	At vurdere sikkerhed og effekt af alemtuzumab som behandling for recidiverende-remitterende MS sammenlignet med subkutan interferon beta-1a (Rebif)
Publications – title, author, journal, year	Coles AJ, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39.[8]
Study type and design	Fase III randomiseret assessor og dosis-blindet parallel gruppe studie. Blinding af patienter og investigator kunne ikke gennemføres pga. forskelligheder i bivirkningsprofil og administrationsform for de to interventioner. Randomisering ved interaktivt voice respons system i forholdet 2:2:1 (alemtuzumab 12 mg: alemtuzumab 24mg: interferon beta-1a), stratificeret efter studie site. Efter lukning af armen med alemtuzumab 24 mg, fortsattes randomiseringen i forholdet 2:1
Follow-up time	Opfølgningstid var 2 år. 158 af 231 patienter i interferon beta 1a armen, 399 af 436 i alemtuzumab 12 mg armen og 158 af 173 i alemtuzumab 24 mg armen fuldførte studiet.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> • Køn: alle • Skriftligt informeret samtykke • Alder 18 til 55 år begge inklusive ved tidspunktet for afgivelse af samtykke • Diagnosen MS jf. opdaterede McDonald kriterier • Debut af MS symptomer vurderet af en neurolog; evt. retrospektivt inden for 10 år forud for afgivelse af samtykke • Expanded Disability Status Scale (EDSS) score fra 0.0 til 5.0 (inklusive) ved screening • Mindst 2 MS attacker (første episode eller attack) inden for 24 måneder forud for afgivelse af informeret samtykke, men mindst 1 attack inden for de seneste 12 måneder forud for afgivelse af samtykke med objektive neurologiske symptomer bekræftet af læge, sygeplejersker eller en anden af Genzyme godkendt sundhedsperson, og de objektive symptomer kunne identificeres retrospektivt. • Mindst ét MS attack under behandling med beta interferon eller glatiramer acetate efter at have været i denne behandling i mindst 6 måneders inden for de seneste ti år inden afgivelse af samtykke. • MR-scanning som viser white matter lesions grundet MS opfyldende mindst et af følgende kriterier (vurderet af neurolog eller radiolog):

	<p>>=9 T2- læsioner på mindst 3 millimeter (mm) i enhver akse; en gadolinium- (Gd-) opladende læsion på mindst 3 mm i enhver akse samt >=1 cerebral T2-læsion; og en rygmarvslæsion overensstemmende med MS samt mindst én cerebral T2 læsion.</p> <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tidligere behandling med alemtuzumab • Nuværende deltagelse i et andet klinisk forsøg eller tidligere deltagelse i CAMMS323 (Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis, CARE-MS I) • Behandling med natalizumab, methotrexat, azathioprin, or cyclosporin i de seneste 6 måneder. Deltagere som har fået en af disse typer medicin mere end 6 måneder før afgivelse af samtykke kunne indgå i studiet, hvis accepteret af Genzyme. • Enhver progressiv form for MS • Anamnese med maligniteter (undtagen basalcelle carcinom) • CD4 +, CD8 +, CD19 + (dvs. absolut CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 + , or CD19 + /mm³) tal, absolut neutrofil tal mindre end (<) nedre normalværdi (LLN) ved screening; hvis abnorme celle tal vendte tilbage til inden for normalområdet kunne valgbarhed til studiet revurderes. • Kendt blødningsforstyrrelse (fx dysfibrinogenæmi, factor IX mangel, hæmofili, Von Willebrands sygdom, dissemineret intravaskulær koagulation, fibrinogen mangel, eller koagulationsfaktormangel) • Signifikant autoimmun sygdom omfattende men ikke begrænset til immuncytopenier, reumatoid arthrit, systemisk lupus erytematosus, anden bindevævssygdom, vaskulitis, inflammatorisk tarm sygdom, svær psoriasis • Tilstedeværelse af anti-thyroidstimulerende hormon (TSH) receptor (TSHR) antistoffer (dvs. over nedre normalværdi) • Aktiv infektion eller i høj risiko for infektion 												
Intervention	<p>Alemtuzumab 12 mg iv i fem konsekutive dage ved måned 0 og samme dosis i tre konsekutive dage ved måned 12 (N=426)</p> <p>Alemtuzumab 24 mg iv i fem konsekutive dage ved måned 0 og samme dosis i tre konsekutive dage ved måned 12 (N=170)</p> <p>Interferon beta-1a (Rebif) subkutan 3 gange ugentlig i 24 måneder (N=170)</p> <p>Randomisering til armen som modtog alemtuzumab 24 mg lukkedes ved et protokol amendment.</p>												
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interferon beta-1a (n=202)</th> <th>Alemtuzumab 12 mg (n=426)</th> <th>Alemtuzumab 24 mg (n=170)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder, år</td> <td>35·8 (8·77)</td> <td>34·8 (8·36)</td> <td>35·1 (8·40)</td> </tr> <tr> <td>Køn, kvinde</td> <td>131 (65%)</td> <td>281 (66%)</td> <td>120 (71%)</td> </tr> </tbody> </table>		Interferon beta-1a (n=202)	Alemtuzumab 12 mg (n=426)	Alemtuzumab 24 mg (n=170)	Alder, år	35·8 (8·77)	34·8 (8·36)	35·1 (8·40)	Køn, kvinde	131 (65%)	281 (66%)	120 (71%)
	Interferon beta-1a (n=202)	Alemtuzumab 12 mg (n=426)	Alemtuzumab 24 mg (n=170)										
Alder, år	35·8 (8·77)	34·8 (8·36)	35·1 (8·40)										
Køn, kvinde	131 (65%)	281 (66%)	120 (71%)										

Race, hvid	187 (93%)	385 (90%)	142 (84%)
EDSS score			
Middelværdi	2·7 (1·21)	2·7 (1·26)	2·7 (1·17)
Median	2·5 (0·0–6·0)	2·5 (0·0–6·5)	2·5 (0·0–6·0)
EDSS score subgruppe			
0	5 (2%)	16 (4%)	4 (2%)
1–1·5	44 (22%)	89 (21%)	31 (18%)
2·0	34 (17%)	63 (15%)	29 (17%)
2·5–3·0	48 (24%)	112 (26%)	52 (31%)
3·5–4·0	50 (25%)	98 (23%)	38 (22%)
4·5–5·0	19 (9%)	42 (10%)	14 (8%)
5·5–6·5*	2 (1%)	6 (1%)	2 (1%)
Tid siden første kliniske event, år			
Middelværdi	4·7 (2·86)	4·5 (2·68)	4·3 (2·77)
Median	4·1 (0·4–10·1)	3·8 (0·2–14·4)	3·7 (0·2–16·9)
Antal attacker i det foregående år			
0*	5 (2%)	6 (1%)	3 (2%)
1	107 (53%)	211 (50%)	84 (49%)
2	68 (34%)	151 (35%)	64 (38%)
≥3	22 (11%)	58 (14%)	19 (11%)
Mean	1·5 (0·75)	1·7 (0·86)	1·6 (0·86)
Median	1·0 (0·0–4·0)	1·0 (0·0–5·0)	1·0 (0·0–6·0)
Antal gadolinium-opladende læsioner (T1-vægtet scanning)			
Middelværdi	2·10 (4·95)	2·28 (6·02)	2·88 (8·47)
Median	0·0 (0·0–41·0)	0·0 (0·0–72·0)	0·0 (0·0–90·0)
Patienter med baseline læsioner	87/199 (44%)	178/420 (42%)	74/165 (45%)
T2-hyperintense læsioner volumen, cm ³			
Middelværdi	9·04 (10·42)	9·94 (12·25)	9·47 (9·66)
Median	5·6 (0·0–70·3)	6·0 (0·0–77·6)	6·2 (0·1–52·2)
Cerebral parenkym			

	fraktion			
	Middelværdi	0·817 (0·022)	0·813 (0·023)	0·816 (0·024)
	Median	0·817 (0·738– 0·862)	0·816 (0·730– 0·863)	0·816 (0·729– 0·866)
	Varighed af behandling med tidl. MS medicin			
	Middelværdi	36 (23·7)	35 (25·0)	37 (23·9)
	Median	29 (6–115)	28 (4–131)	33 (6–121)
	Antal tidligere MS lægemidler			
	1	151 (75%)	299 (70%)	120 (71%)
	2	41 (20%)	92 (22%)	39 (23%)
	3	9 (4%)	24 (6%)	11 (6%)
	≥4	1 (<1%)	11 (3%)	0
	Middelværdi	1 (0·6)	1 (0·7)	1 (0·6)
	Median	1 (1–4)	1 (1–4)	1 (1–3)
	Generisk navn – tidligere MS lægemidler			
	Interferon beta-1a	108 (53%)	232 (54%)	102 (60%)
	Intramuskulær interferon beta-1a	46 (23%)	120 (28%)	52 (31%)
	Subkutan interferon beta-1a (22 µg or 44 µg)	73 (36%)	146 (34%)	58 (34%)
	Interferon beta-1b	63 (31%)	154 (36%)	55 (32%)
	Glatiramer	69 (34%)	146 (34%)	59 (35%)
	Natalizumab	7 (3%)	15 (4%)	5 (3%)
	Immunoglobulin	1 (<1%)	11 (3%)	2 (1%)
	Azathioprin	5 (2%)	6 (1%)	0
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <p>Kombineret effektmål i form af årlig attack rate og tid til 6 måneders vedvarende sygdomsforværring (sustained accumulation of disability)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et attack defineredes som nye eller forværring af neurologiske symptomer af mindst 48 timers varighed uden pyreksi efter mindst 30 dags klinisk stabilitet • Vedvarende sygdomsforværring defineredes som en øgning fra baseline på mindst ét EDSS point (eller 1,5 EDSS point ved baseline score = 0) over 6 måneder. <p>Sekundære effektmål</p>			

	<ul style="list-style-type: none"> • Andelen af patienter uden angreb efter 2 år • Ændring fra baseline i EDSS efter 2 år • Procentvis ændring i T2-hyperintense læsioner efter 2 år • Ændring i Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) efter 2 år
Method of analysis	<p>Den primære effektanalyse justeredes for multipel sammenligning med Hochbergs procedure.</p> <p>Behandlingseffekten på angrebsrate vurderedes med proportional mean metode og af vedvarende sygdomsforværring med en proportional hazards model. Årlig angrebsrate estimeredes med en negativ binomial regressionsmodel.</p> <p>Sekundære effektmål testedes for multipel sammenligning i denne rækkefølge: andelen af angrebsfri patienter, ændring i EDSS, volumen af T2-læsioner samt MSFC. Formel testing ophørte ved enhver p-værdi >0.05, men p-værdier og konfidensintervaller rapporteres af deskriptive årsager.</p> <p>Proportional hazards metode anvendtes til analyse af andelen af patienter som var relaps fri.</p> <p>Mixed model for repeated measures anvendtes til analyse af ændringer fra baseline for EDSS og MSFC. Behandlingssammenligninger for alle tests udførtes med non-parametrisk statistik for gentagne målinger. ANCOVA modellen anvendtes til test af volumen af T2-hyperintense læsioner. Andelen af patienter med ny eller voksende T2-hyperintense læsioner eller gadolinium-opladende læsioner, samt patienter uden sygdomsaktivitet analyseredes ved logistisk regression.</p>
Subgroup analyses	N/A

8.3 Appendiks 3: Resultater per studie

8.3.1 Ocrelizumab

Tabel 22 (A3a). Resultater fra OPERA I

Trial name:		OPERA I									
NCT number:		NCT01247324									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Ocrelizumab	410	7.6 % (5.0-10.2)	-4.6 procent-point	-8.7 til -0.5	NA	HR: 0.57	0.37–0.90	0.0139	Data fra EPAR p65. CMH χ^2 . Cox regression for estimation of Hazard Ratio. HR calculation run in R – metagen. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation.	
	IFN	411	12.2 % (9.0-15.4)								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter	Ocrelizumab	408	28 (6.9%) (4.4-9.4)	ARR: -1.0 procent point	NA	NA	RR: 0.88	0.53-1.43	NA		Data fra Hauser p231. The safety population included all patients who received at least one dose of study drug. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	409	32 (7.8%) (5.2-10.4)								
Årlig attackrate	Ocrelizumab	410	0.16 (0.12-0.20)	-0.13	-0.20 til -0.06	NA	RR: 0.54	0.40-0.72	<0.001		
	IFN	411	0.29 (0.24-0.36)								
NEDA – andel af patienter	Ocrelizumab	382	47,9 % (42.9-52.9)	18.7 procent-point	11.9-25.5	NA	OR: 2.23	1.66-3.00	<0.001	Data fra Hauser p227. CMH χ^2 . Overall ITT pop. excl pts withdrawn for reasons other than efficacy failure or death and without clinical disease activity. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation.	
	IFN	384	29.2 % (24.7-33.7)								

A3a. Resultater fra OPERA I fortsat

Trial name: OPERA I										
NCT number: NCT01247324										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Ocrelizumab	410	13 (3.2%) (1.5-4.9)	ARR: -2.9 procent point	NA	NA	RR: 0.52	0.27-1.00	NA	Data fra Hauser Suppl p12. The safety population included all patients who received at least one dose of study drug. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	411	25 (6.4%) (4.0-8.8)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Ocrelizumab	410	0.04 (-0.86 til 0.93)	-0.69	-0.41-1.80	0.22				Data fra Hauser p227. MMRM
	IFN	411	-0.66 (-1.59 til 0.28)							

Tabel 23 (A3b). Resultater fra OPERA II

Trial name:		OPERA II									
NCT number:		NCT01412333									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Ocrelizumab	417	10.6 % (7.5-13.6)	-4.5 procent- point	9.0-0.0	NA	HR: 0.63	0.42-0.92	0.0169	Data fra EPAR p65. CMH χ^2 . Cox regression for estimation of Hazard Ratio. HR calculation run in R – metagen. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation.	
	IFN	418	15.10 % (11.7-18.5)								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter n (%)	Ocrelizumab	417	29 (7,0 %) (4.6-9.4)	ARR: -2.6 procent point	NA	NA	RR: 0.73	0.46-1.15	NA	Data fra Hauser p231. The safety population included all patients who received at least one dose of study drug. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc	
	IFN	417	40 (9,6 %) (6.8-12.4)								
Årlig attackrate	Ocrelizumab	417	0.155 (0.12-0.20)	-0.135	-0.20 til -0.06	NA	RR: 0.532	0.397-0.714	<0.0001	Data fra EPAR p74. NBR (offset variable = log-transformed expose time). IRR calculation run in R – metainc. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation.	
	IFN	418	0.290 (0.23-0.36)								
NEDA – andel af patienter	Ocrelizumab	379	47,5 % (42.5-52.5)	22.4 procent- point	15.7-29.1	NA	OR: 2.70	1.98-3.68	<0.001	Data fra Hauser p227. CMH χ^2 . Overall ITT pop. excl pts withdrawn for reasons other than efficacy failure or death and without clinical disease activity. OR calculation run in R – metabin.. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation	
	IFN	375	25.1 % (20.7-29.5)								

A3b. Resultater fra OPERA II fortsat

Trial name: OPERA II										
NCT number: NCT01412333										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlings- ophør grundet bivirkninger n (%)	Ocrelizumab	417	16 (3.8%) (2.0-5.6)	ARR: -2.1 procent point	NA	NA	RR: 0.64	0.35-1.18	NA	Data fra Hauser p231. The safety population included all patients who received at least one dose of study drug. Beregnet ud fra ITT. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	418	25 (6.0%) (3.7-8.3)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Ocrelizumab	315	0.326 (-0.55-1.20)	1.159	0.051-2.268	0.040				Data fra fra Hauser p227 and EPAR p74. MMRM
	IFN	276	-0.833 (-1.76-0.09)							

Poolede studie resultater (OPERA I & OPERA II) – data indgår ikke i metaanalysen.

Tabel 24 (A3c). Resultater fra OPERA I og OPERA II

Trial name: OPERA I og OPERA II										
NCT number: NCT01247324 (OPERA I) NCT0141233 (OPERA II)										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds /Risk ratio	95% CI	P value	
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Ocrelizumab	827	9.1 % (7.1-11.1)	-4.5 procent-point	-7.5 til -1.5	NA	HR:0.60	0.45–0.81	0.0006	Data fra EPAR p65. CMH χ^2 . Cox regression for estimation of Hazard Ratio. HR calculation run in R – metagen. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation
	IFN	829	13.6 % (11.3-15.9)							
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter n (%)	Ocrelizumab	825	57 (6.9 %) (5.2-8.6)	ARR: -1.8 procent point		NA	RR: 0.79	0.57-1.11	NA	Data fra EPAR p137. The safety population included all patients who received at least one dose of study drug – data fra den kontrollerede behandlings-periode. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	826	72 (8.7%) (6.8-10.6)							
Årlig attackrate	Ocrelizumab	827	0.156 (0.131-0.186)	-0.135	-0.19 til -0.08	NA	RR:0.535	0.435-0.650	<0.0001	Data fra EPAR p120 & p173. NBR (offset variable = log-transformed expose time). IRR calculation run in R – metainc. Confidence intervals for difference in proportions are based on normal distribution approximation.
	IFN	829	0.291 (0.250-0.339)							
NEDA – andel af patienter	Ocrelizumab	761	47.7 % (44.2-51.2)	20.6 procent-point	15.8-25.4	NA	OR: 2.45	1.97-3.03	<0.0001	Data i EPAR p118 & Hauser suppl p33. CMH χ^2 . Overall ITT pop. excl pts with-drawn for reasons other than efficacy failure or death and without clinical disease activity OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation.
	IFN	759	27.1 % (23.9-30.3)							

A3c. Resultater for OPERA I og OPERA II **fortsat**

Trial name: OPERA I og OPERA II										
NCT number: NCT01247324 (OPERA I) NCT0141233 (OPERA II)										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Ocrelizumab	825	3,5 % (29)(2.2-4.8)	ARR: -2,7 procent point	NA	NA	RR: 0.57	0.36-0.89	NA	Data fra EPAR p137/Hauser p231. The safety population included all patients who received at least one dose of study drug. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	826	6,2 % (51)(4.6-7.8)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Ocrelizumab	646	0.152 (-0.474 til -0.777)	-0.918	0.135-1.702	0.02				Hauser Suppl p33/EPAR p173. MMRM (n fra CSR)
	IFN	585	-0.767 (-1.424 til -0.109)							
Livskvalitet SF-36 MCS	Ocrelizumab	646	1,62 (0,87 til 2.37)	0,49	-0,48 til 1.47	0.32				Data on file. MMRM
	IFN	585	1.13 (0,34 til 1.92)							

8.3.2 Fingolimod

Tabel 25 (A3d). Resultater fra TRANSFORMS (data fra 12 måneder)

Trial name:		TRANSFORMS									
NCT number:		NCT00340834									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Fingolimod	429	6 % (3.8-8.2)	-2 procent-point	-5.4-1.4	NA	HR: 0.71	0.42–1.21	0.25	<p>EPAR p49 p72-73/SPC p18/Cohen 2010 p408. Time to confirmed disability progression was estimated using the Kaplan–Meier method and logistic regression model adjusting for baseline EDSS score and age. Cox’s proportional hazards model was used to model time-to-event and was adjusted for treatment, country, baseline EDSS score, and age. HR calculation run in R – metagen.</p> <p>Cohen 2010 p413. Safety analyses were performed for the safety population (all participants who received at least 1 dose of study drug and were summarized using descriptive statistics without inferential significance testing. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc</p> <p>EPAR p47 & p73/SPC p18/Cohen 2010 p408. Used a negative binomial regression model with adjustment for study group, country, number of relapses in the previous 2 years, and baseline EDSS score CI calculation of RR: Analysis run in R – metainc (IRR). Confidence intervals for difference in proportions are based on normal distribution approximation.</p> <p>Khatri Abstract AAN 2012; Neurology 2012;78(Suppl 1):PD5.006. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation</p>	
	IFN	431	8 % (5.4-10.6)								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter n (%)	Fingolimod	429	30 (7.0 %) (4.6-9.4)	ARR: -1.2 procent point	NA	NA	RR: 1.21	0.72-2.02	NA		
	IFN	431	25 (5.8 %) (3.6-8.0)								
Årlig attackrate	Fingolimod	429	0.161 (0.122-0.212)	-0.170	-2.6 til -0.08	NA	RR: 0.484	0.36-0.65	<0.001		
	IFN	431	0.331 (0.262-0.417)								
NEDA – andel af patienter	Fingolimod	429	46 % (41.3-50.7)	12 procent-point	5.5-18.5	NA	OR: 1.64	1.25-2.16	<0.001		
	IFN	431	34 % (29.5-38.5)								

A3d. Resultater fra TRANSFORMS (data fra 12 måneder) **fortsat**

Trial name: TRANSFORMS										
NCT number: NCT00340834										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Fingolimod	429	24 (5.6 %) (3.5-7.8)	ARR: 1.89 procent point	NA	NA	RR: 1.51	0.81-2.80	NA	Cohen p405. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. Safety analyses were performed for the safety population (all participants who received at least 1 dose of study drug and were summarized using descriptive statistics without inferential significance testing. RR beregnet via MedCalc
	IFN	431	16 (3.7 %) (1.9-5.5)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Fingolimod		NA							SF-36 ikke undersøgt, kun PRIMUS-QoL, UFIS, EQ-5D
	IFN		NA							

Tabel 26 (A3e). Resultater fra FREEDOMS

Trial name:		FREEDOMS									
NCT number:		NCT00289978									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Fingolimod	425	17.7 %	-6.4 procent-point			HR: 0.7	0.52-0.96	0.02	EPAR p 38/Kappos 2010 p393 – The times to disability progression (confirmed after 3 or 6 months) were compared in the main analysis by means of the log-rank test and in the supportive analysis by means of a Cox proportional-hazards model with adjustment for study group, country, baseline EDSS score, and age. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017	
	Placebo	418	24.1 %								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter	Fingolimod	425	43 (10.1 %)	ARR: -3.3 procent point	NA		RR: 0.76	0.52-1.10		EPAR p93/Kappos 2010 p398 - Safety analyses were summarized by means of descriptive statistics. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017. RR beregnet vha MedCalc	
	Placebo	418	56 (13.4%)								
Årlig attackrate	Fingolimod	425	0.18 (0.15-0.22)	-0.22	-0.26 til -0.168		RR: 0.45	0.35-0.58	<0.001	SPC p16/EPAR p 37 & p71/Kappos 2010 p393 - The aggregate annualized relapse rate was estimated by means of a negative binomial regression model with adjustment for study group, country, number of relapses within 2 years before baseline, and EDSS score at baseline. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017	
	Placebo	418	0.40 (0.34-0.47)								
NEDA – andel af patienter	Fingolimod	425	33 %	20 procent-point			OR: 3.31	2.33-4.70		Kappos - AAN 2011 Poster PD6.002 OR beregnet vha MedCalc	
	Placebo	418	13 %								

*Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017 står 7.2 % som absolut forskel – det vurderes til at være en fejl.

A3e. Resultater fra FREEDOMS fortsat

Trial name: FREEDOMS										
NCT number: NCT00289978										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Fingolimod	425	32 (7.5 %)	ARR: -0.13 procent point	NA		RR: 0.98	0.61-1.58		Kappos 2010 p398 -- Safety analyses were summarized by means of descriptive statistics. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017, RR beregnet via MedCalc
	Placebo	418	32 (7.7 %)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Fingolimod		NA							Ingen publicerede data for SF-36 tilgængelige
	Placebo		NA							

Tabel 27 (A3f). Resultater fra FREEDOMS II

Trial name:		FREEDOMS II									
NCT number:		NCT00355134									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Fingolimod	358	25 %	-4 procent-point	-9.4 til 2.9		HR: 0.83	0.61-1.12	0.227	SPC p17/Calabresi 2014 p549 - The time to first relapse or disability progression using were estimated the Kaplan–Meier method, and compared the treatment groups by means of a log-rank test. A supportive analysis included the Cox proportional-hazards model with adjustment for treatment, region, baseline EDSS score, and age. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017	
	Placebo	355	29%								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter	Fingolimod	358	53 (15 %)	ARR: 2.1 procent point	NA		RR: 1.17	0.80-1.69		Calabresi 2014 p552 - Summary statistics for safety variables ws used. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017. RR beregnet vha MedCalc	
	Placebo	355	45 (13 %)								
Årlig attackrate	Fingolimod	358	0.21 (0.17-0.25)	-0.19	-0.24 til -0,14		RR: 0.52	0.40-0.66	<0.0001	SPC p17/ Calabresi 2014 p549 - Annualised relapse rates were compared using a negative binomial regression model adjusted for treatment, region, number of relapses within 2 years before randomisation, and baseline EDSS score. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017	
	Placebo	355	0.40 (0.34-0.48)								
NEDA – andel af patienter	Fingolimod		NA							Ingen publicerede data for NEDA tilgængelige	
	Placebo		NA								

A3f. Resultater fra FREEDOMS II **fortsat**

Trial name: FREEDOMS II										
NCT number: NCT00355134										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Fingolimod	358	66 (18 %)	ARR: 8.0 procent point	2.3-16.4		RR: 1.77	1.22-2.57	Calabresi 2014 p552 - Summary statistics for safety variables ws used. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017. RR beregnet vha MedCalc	
	Placebo	355	37 (10 %)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Fingolimod		NA						Ingen publicerede data for SF-36 tilgængelige	
	Placebo		NA							

8.3.3 Natalizumab

Tabel 28 (A3g). Resultater fra AFFIRM

Trial name:		AFFIRM									
NCT number:		NCT00027300									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	natalizumab	627	17 %	-12 procent-point	-16,5 til -6.7		HR: 0.58	0.43-0.77	<0.001	EPAR 2007 p21/Polman 2006 p908 - Analysis of the time until the onset of the progression of disability that was sustained over 12 weeks was done with the use of the Cox proportional-hazards model. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017	
	Placebo	315	29 %								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter	natalizumab	627	19 % (119)	ARR: -5.1 % procent-point	NA		RR: 0.79	0.61-1.01	0.06	Polman 2006 p903 - Differences between treatment groups with regard to serious adverse events were analyzed by Fisher's exact test. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017. RR beregnet vha MedCalc	
	Placebo	315	24 % (76)								
Årlig attackrate	natalizumab	627	0.23 (0.19-0.28)	-0.50	-0,55 til -0.42		0.32	0.24-0.41	<0.001	EPAR 2007 p20/Polman 2006 p908 – Annualized rate of relapse was calculated by Poisson regression. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017	
	Placebo	315	0.73 (0.62-0.87)								
NEDA – andel af patienter	natalizumab	600	36.7 % (220/600)	29,5 procent-point	16.9 til 48.3		OR: 7.42	4.66-11.81		Havrdova 2009 p256 - The proportions of patients free of disease activity in each treatment group were compared with the χ^2 test, and absolute differences with Wald 95% CIs are presented. Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017. OR beregnet vha MedCalc	
	Placebo	304	7.2 % (22/304)								

A3g. Resultater fra AFFIRM fortsat

Trial name: AFFIRM										
NCT number: NCT00027300										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	natalizumab	627	6 % (38)	ARR: 1.9 procent-point	NA		RR: 1.47	0.79-2.72		Polman 2006 p906 - Medicinrådsvurdering for Mavenclad okt 2017. RR beregnet vha MedCalc
	Placebo	315	4 % (13)							
Livskvalitet SF-36 PCS	natalizumab	627	0.67	2.01					<0.01	Rudicke 2007 p342 - Mean scores and mean change from baseline were calculated for all time points (weeks 24, 52, and 104) for all SF-36 scales and the subject global assessment. Differences in mean values between treatment groups were calculated by analysis of covariance with adjustment for baseline score.
	Placebo	315	-1.34							
Livskvalitet SF-36 MCS	natalizumab	627	2.00	2.53					<0.05	Rudicke 2007 p342 - Mean scores and mean change from baseline were calculated for all time points (weeks 24, 52, and 104) for all SF-36 scales and the subject global assessment. Differences in mean values between treatment groups were calculated by analysis of covariance with adjustment for baseline score.
	Placebo	315	-0.53							

8.3.4 Alemtuzumab

Tabel 29 (A3h). Resultater fra CARE-MS I

Trial name:		CARE-MS I									
NCT number:		NCT00530348									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Alemtuzumab		NA								CDP12 er ikke rapporteret, kun SAD efter 6 mdr (SAD: Time to sustained disability)
	IFN		NA								
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – andel af patienter	Alemtuzumab	376	69 (18 %) (14.2-21.9)	ARR: 3.9 procent-point	NA	NA	RR: 1.27	0.84-1.91			Cohen 2012 p1820. OR calculation run in R -metabin (ORR). Safety analyses included all patients who received any amount of study medication, and were based on the treatment that they actually received. In any given category a patient was counted only once. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	187	27 (14 %) (9.0-19.0)								
Årlig attackrate	Alemtuzumab	376	0.18 (0.13-0.23)	-0.21	-0.34 til -0.08	NA	RR: 0.45	0.32-0.63	<0.0001		EPAR p46/Cohen 2012 p1822. Yearly relapse rate was estimated with a negative binomial regression model with geographical region included as a covariate IRR run in R –metainc. Confidence intervals difference in proportions are based on normal distribution approximation.
	IFN	187	0.39 (0.29-0.53)								
NEDA – andel af patienter	Alemtuzumab	360	39 % (34.0-44.0)	12,0 procent-point	3.7-20.3	NA	OR: 1.75	1.17-2.61	0.006		Cohen 2012 p1822. OR calculation run in R –metabin. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation.
	IFN	172	27 % (20.4-33.6)								

A3h. Resultater fra CARE-MS I fortsat

Trial name: CARE-MS I										
NCT number: NCT00530348										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Alemtuzumab	376	4 (1.1 %) (0.0-2-2)	ARR: -4.3 procent-point	NA	NA	RR: 0.20	0.06-0.63	NA	Cohen 2012 p1820. OR calculation run in R - metabin (ORR).). Safety analyses included all patients who received any amount of study medication, and were based on the treatment that they actually received. In any given category a patient was counted only once. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	187	10 (5.3%) (2.1-8.5)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Alemtuzumab		NA							Ingen publicerede data for SF-36 tilgængelige
	IFN		NA							

Tabel 30 (A3i). Resultater fra CARE-MS II

Trial name: CARE-MS II										
NCT number: NCT00548405										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Alemtuzumab		NA							CDP12 er ikke rapporteret, kun SAD efter 6 mdr (SAD: Time to sustained disability)
	IFN		NA							
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) - andel af patienter	Alemtuzumab	435	85 (20 %) (16.2-23.8)	ARR: -2.2 procent point	NA	NA	RR: 0.90	0.65-1.24	NA	Coles 2012 p1836. Safety analyses included all patients who received any amount of study medication, and were based on the treatment that they actually received. In any given category a patient was counted only once. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	202	44 (22 %) (16.3-27.7)							
Årlig attackrate	Alemtuzumab	426	0.26 (0.21-0.33)	-0.26	-0.40 til -0.12	NA	RR: 0.51	0.39-0.65	<0.0001	EPAR p58/Coles 2012 p1833. IRR run in R by Susan - metainc. Yearly relapse rate was estimated with a negative binomial regression model. Confidence intervals for and difference in proportions are based on normal distribution approximation.
	IFN	202	0.52 (0.41-0.66)							
NEDA – andel af patienter	Alemtuzumab	396	32 % (27.4-36.6)	18.0 procent-point	11.2-24.8	NA	OR: 3.03	1.89-4.86	<0.0001	Coles 2012 p1833. The proportion of patients with no clinical disease activity or no MRI disease activity at Year 2 was compared using logistic regression. Covariates for the logistic regression model included treatment group and geographic region. Inference was based on the Wald test of the log Odds Ratio Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. OR calculation run in R - metabin.
	IFN	184	14 % (9.0-19.0)							

A3i. Resultater fra CARE-MS II **fortsat**

Trial name: CARE-MS II										
NCT number: NCT00548405										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger n (%)	Alemtuzumab	426	14 (3 %) (1.4-4.6)	ARR: -4.1 procent- point	NA	NA	RR: 0.44	0.22-0.90	NA	Coles 2012 p1830. Safety analyses included all patients who received any amount of study medication, and were based on the treatment that they actually received. In any given category a patient was counted only once. OR calculation run in R - metabin (ORR). Confidence intervals for proportions and difference in proportions are based on normal distribution approximation. RR beregnet via MedCalc
	IFN	202	15 (7 %) (3.5-10.5)							
Livskvalitet SF-36 PCS	Alemtuzumab		NA							Værdierne er ikke rapporteret i studiet
	IFN		NA							

8.4 Appendiks 4: Resultater per PICO (klinisk spørgsmål)

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

Tabel 31 (A4a). Resultater refererer til "Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sclerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?"

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Pooled data OPERA I & II TRANSFORMS	3.15 procent-point	NA	NA	HR: 0.85	0.46-1.55	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). Butcher ITC was run on a HR scale. For the analysis of relative difference the combined effect of OPERA I & II was estimated using the <i>meta</i> package in R. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Pooled data OPERA I & II TRANSFORMS	2.38 procent-point	NA	NA	RR: 0.66	0.36-1.21	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). Butcher ITC was run on a OR scale. For the analysis of relative difference the combined effect of OPERA I & II was estimated using the <i>meta</i> package in R - metabin. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder

Resultater < 1 er til fordel for ocrelizumab i alle effektmål med undtagelse af andelen af patienter med NEDA (et positivt effektmål), hvor resultater > 1 er til fordel for ocrelizumab sammenlignet med komparator.

A4a fortsat

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Årlig attackrate	Pooled data OPERA I & II TRANSFORMS	-0.016	NA	NA	RR: 1.10	0.80-1.53	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). Butcher ITC was run on a RR scale. For the analysis of relative difference the combined effect of OPERA I & II was estimated using the <i>meta</i> package in R. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder
NEDA	Pooled data OPERA I & II TRANSFORMS	-13.80 procent-point	NA	NA	OR: 1.49 RR: 1.30	1.05-2.11 1.05-1.62	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). Butcher ITC was run on a OR scale. For the analysis of relative difference the combined effect of OPERA I & II was estimated using the <i>meta</i> package in R. RR anvendes til beregning af ARR. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Pooled data OPERA I & II TRANSFORMS	1.90 procent-point	NA	NA	RR: 0.39	0.18-0.83	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). Bucher ITC was run on a OR scale. For the analysis of relative difference the combined effect of OPERA I & II was estimated using the <i>meta</i> package in R - metabin. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder

Resultater < 1 er til fordel for ocrelizumab i alle effektmål med undtagelse af andelen af patienter med NEDA (et positivt effektmål), hvor resultater > 1 er til fordel for ocrelizumab sammenlignet med komparator.

A4a fortsat

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
Livskvalitet	Pooled data OPERA I & II TRANSFORMS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Not available in TRANSFORMS

Resultater < 1 er til fordel for ocrelizumab i alle effektmål med undtagelse af andelen af patienter med NEDA (et positivt effektmål), hvor resultater > 1 er til fordel for ocrelizumab sammenlignet med komparator.

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

Tabel 32 (A4b). Resultater refererer til ” Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attackvis multipel sclerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?”

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)	Pooled data OPERA I & II Meta-analysed CARE-MS I & II	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Not available in CARE-MS I & II
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Pooled data OPERA I & II Meta-analysed CARE-MS I & II	4.37 procent-point	NA	NA	RR: 0.77	0.51-1.18	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the ‘Bucher method’ as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). The combined absolute difference in CARE-MS I & II is estimated as a weighted average of the individual study effects using the inverse variance as weight. Bucher ITC was run on a OR scale. For the analysis of relative difference the combined effects of OPERA I & II respectively CARE-MS I & II were estimated using the <i>meta</i> package in R. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder

Resultater < 1 er til fordel for ocrelizumab i alle effektmål med undtagelse af andelen af patienter med NEDA (et positivt effektmål), hvor resultater > 1 er til fordel for ocrelizumab sammenlignet med komparator.

A4b fortsat

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Årlig attackrate	Poolede data OPERA I & II Meta-analysed CARE-MS I & II	-0.022	NA	NA	RR: 1.10	0.89-1.39	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). The combined absolute difference in CARE-MS I & II is estimated as a weighted average of the individual study effects using the inverse variance as weight. BucherBucher ITC was run on a RR scale. For the analysis of relative difference the combined effects of OPERA I & II respectively CARE-MS I & II wer estimated using the <i>meta</i> package in R. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder
NEDA	Poolede data OPERA I & II Meta-analysed CARE-MS I & II	-1.06 procent-point	NA	NA	OR: 1.13 RR: 1.03	0.78-1.63 0.79-1.34	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). The combined absolute difference in CARE-MS I & II is estimated as a weighted average of the individual study effects using the inverse variance as weight. BucherBucher ITC was run on a OR scale. For the analysis of relative difference the combined effects of OPERA I & II respectively CARE-MS I & II were estimated using the <i>meta</i> package in R. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder

Resultater < 1 er til fordel for ocrelizumab i alle effektmål med undtagelse af andelen af patienter med NEDA (et positivt effektmål), hvor resultater > 1 er til fordel for ocrelizumab sammenlignet med komparator.

A4b fortsat

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Pooled data OPERA I & II Meta-analysed CARE-MS I & II	-1.44 procent-point	NA	NA	RR: 1.64	0.77-3.48	NA	The approach used to perform the indirect comparison is the 'Bucher method' as described by Bucher (1997, 1999) and Bland (2003). The combined absolute difference in CARE-MS I & II is estimated as a weighted average of the individual study effects using the inverse variance as weight. BucherBucher ITC was run on a OR scale. For the analysis of relative difference the combined effects of OPERA I & II respectively CARE-MS I & II were estimated using the <i>meta</i> package in R. ARR: se bilag vedr. statistiske metoder
Livskvalitet	Pooled data OPERA I & II Meta-analysed CARE-MS I & II	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Not available in CARE-MS I & II.

Resultater < 1 er til fordel for ocrelizumab i alle effektmål med undtagelse af andelen af patienter med NEDA (et positivt effektmål), hvor resultater > 1 er til fordel for ocrelizumab sammenlignet med komparator.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af attackvis multipel sklerose

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC kode	L04AA36
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
Forventet EMA Indikation	“Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.”
Godkendelsesdato	18.12.2017
Offentliggørelsesdato	18.12.2017
Dokumentnummer	10038
Versionsnummer	1.0
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ocrelizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?.....	5
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?.....	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med attakvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.	6
3.4	Valg af effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13

Forkortelser

CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
i.v.	Intravenøst
JCV	<i>John Cunningham Virus</i> antistof
MR	Magnetisk resonans (skanning)
MS	Multipel sklerose
NAbs	Neutraliserende Antistoffer
NEDA	<i>No Evidence of Disease Activity</i>
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
p.o	Per os
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
s.c.	Subkutan injektion
SD	Standard Deviation
SPMS	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ocrelizumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med Attakvis (Recidiverende) Multipel Sklerose (RMS). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til de komparative analyser. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende ocrelizumab modtaget 10.11.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle kritiske og vigtige effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ocrelizumab og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i afsnit 4.

2 Baggrund

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]. MS patienter vil i varierende grad være præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsned-sættelse, 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 attackker.

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].

2.1 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 attackker 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 andenlinjepræparater. Disse lægemidler er vurderet til at have en klinisk betydende 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. Lægemidlerne anses for lige effektive, men er prioriteret efter risikoen for alvorlige bivirkninger, hvor daclizumab 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.

2.2 Ocrelizumab

Ocrelizumab er et syntetisk immunmodulerende middel, nærmere betegnet et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter. Binding af ocrelizumab til cellernes overflade medfører lysning 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. Følgende doser, som gives hver 6. måned, er på 600 mg. 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 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

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

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.

Intervention

Ocrelizumab i.v. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.

Effekt mål

Se tabel 1.

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

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.

Intervention

Ocrelizumab i.v. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge.

Effekt mål

Se tabel 1.

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

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.

Intervention

Ocrelizumab i.v. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12.

Effektmål

Se tabel 1.

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningsskema, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [7]. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de nedenfor angivne effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint
Årlig attackrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal attacker per patient/år	Forskel på 0.1 attacker per patient/år
NEDA	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0,5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-
Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer	Mindre vigtig	-	-	-
Kognitiv funktion	Mindre vigtig	-	-	-
Bekvemmelighed	Mindre vigtig	-	-	-

* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af ocrelizumab baseres på en tidshorisont på 2 år.

3.4 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller 0,5, hvis baseline EDSS var højere end 5,5 [10]. EDSS skalaen går fra 0 til 10 med ændringer på 0,5. En højere score betyder forværring af sygdommen. EDSS score fra 1,0 til 4,5 dækker over patienter som stadig har gangfunktion og er baseret på hæmning i otte forskellige funktionelle systemer. En EDSS score på 5,0 til 9,5 er defineret ved manglende gangfunktion [11]. Dette effektmål angives som kritisk, da et mål med behandlingen er at forsinke sygdomsprogression, selvom fagudvalget erkender, at der ikke er klar dokumentation for sammenhængen mellem sygdomsforværring over en kortere tidsperiode (som i kliniske studier) og vedvarende invaliditet [12]. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring, som bekræftes efter 12 uger i løbet af den samlede studie- og opfølgingsperiode. Den mindste klinisk relevante forskel mellem ocrelizumab og komparator vurderes af fagudvalget til at være på 10 procentpoint. Det vil sige, at hvis 10 procentpoint færre patienter oplever vedvarende sygdomsforværring under behandling med ocrelizumab end under behandling med komparator, opfattes dette som en klinisk merværdi af ocrelizumab.

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Fagudvalget vurderer, at hvis 3 procentpoint færre patienter oplever en SAE, vil det være klinisk relevant for lægemidlets eventuelle merværdi i forhold til komparator. Imidlertid kompliceres sådanne sammenligninger af forskellige bivirkningsprofiler for forskellige lægemidler. Derfor ønskes en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgruppe.

Vigtige effektmål

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb per patient/år. Dette effektmål betragtes som vigtigt, da forebyggelse af angreb er et behandlingsmål i sig selv, og fravær af angreb må forventes at have positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives multipel sklerose og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [8,9]. De nuværende lægemidler, som anbefales til andenlinjebehandling af multipel sklerose, kan reducere den årlige attackrate med 0,2-0,5 per patient/år i forhold til placebo og 0,17 i forhold til interferon [1]. En forskel i den årlige attackrate på 0,1 per patient/år vurderes af fagudvalget at være den mindste klinisk relevante forskel mellem ocrelizumab og komparator.

NEDA

I mange nyere kliniske studier benyttes "no evidence of disease activity" (NEDA) som effektmål. Begrebet dækker over ingen klinisk eller radiologisk evidens for sygdomsprogression over en tidsperiode. Fagudvalget vælger at medtage NEDA som et vigtigt effektmål, da det afspejler både kliniske og radiologiske fund. På trods af argumenterne mod at benytte radiologiske fund som effektmål i sig selv

(se nedenfor under "mindre vigtige effektmål") udtrykte fagudvalget, at beslutninger af betydning for behandling træffes på baggrund af kombination af kliniske og radiologiske fund, hvilket NEDA reflekterer. En forbedring i antallet af patienter som opnår NEDA på 10 procentpoint mellem lægemidlet og komparator vurderes som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (*Withdrawals due to adverse events* eller *Discontinuation of study drug due to adverse events*): På grund af stor forskel i bivirkningsprofil mellem de forskellige DMTs, anvendes behandlingsophør grundet bivirkning, som et samlet mål for bivirkningstygden på tværs af lægemidler. Heri vil alle bivirkninger som leder til behandlingsophør indgå, også dem der ikke klassificeres som SAEs. Dette effektmål indgik i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS som overordnet mål for alvorlige bivirkninger [5]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 5 procentpoint, i andelen af patienter der ophører med behandling grundet bivirkninger, vil være klinisk relevant for merværdien af et lægemiddel i forhold til komparator.

Livskvalitet (målt ved brug af instrumentet MSQOL-54)

MSQOL-54 er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [13,14]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, SF-36. Det inkluderer alle domæner fra SF-36 og har derudover 18 sygdomsspecifikke domæner, som indeholder sundhedstilstand, seksuel funktion, tilfredshed med seksuel funktion, generel livskvalitet, kognitiv funktion, energi og social funktion. Skalaen går fra 0-100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [15]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), også for patienter med MS, og fagudvalget har derfor valgt at anvende en forbedring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [16,17].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med MS, eksempelvis de generiske SF-36 og EQ-SD.

Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

MR skanning

Radiologiske undersøgelser med magnetisk resonans skanning (MR) anvendes diagnostisk og som surrogatmål i mange kliniske studier. Associationer mellem forandringer på MR skanninger over en to-årig periode og invaliditet på lang sigt hos MS patienter blev ikke fundet i et større observationelt studie [12]. Det er tvivlsomt, om nuværende metoder kan vise en klar sammenhæng mellem radiologiske ændringer og effekt af behandling hos enkelte patienter i kortere tidsrum [18]. På baggrund af den manglende evidens og en klinisk vurdering af betydningen af MR fund over en kortere periode har fagudvalget valgt ikke at medtage MR parametre som vigtige eller kritiske effektmål, især fordi MR fund er indeholdt i det vigtige effektmål NEDA.

Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer

Forekomsten af neutraliserende antistoffer (NAbs) for interferoner, særligt i høje koncentrationer, har vist en klar negativ effekt på attakrater [19]. Dette effektmål indgår også i den tidligere RADS behandlingsvejledning [5]. Neutraliserende antistoffer mod interferoner kan have en vedvarende negativ effekt, da de også kan hæmme kroppens egne interferoner efter endt behandling. Eftersom komparator i de ovenstående kliniske spørgsmål ikke er interferon, betragtes NABs her som et mindre vigtigt effektmål.

Selvom nogle patienter udvikler NAb's mod natalizumab, betragtes disse ikke som lige så klinisk betydningsfulde som NAb's mod interferoner.

Kognitiv funktion

Dette er et yderst vigtigt effektmål for patienterne, men fagudvalget finder ikke, der er en valideret metode til kvantificering af kognitiv funktion. Indtil et simpelt og brugbart instrument kan anvendes, betragtes dette effektmål som mindre vigtigt, og aspekter af mentale funktioner er indeholdt i livskvalitet.

Bekvemmelighed

Patienternes værdier og præferencer i forhold til hvor indgribende en behandling er, er naturligvis væsentlige, men intet instrument til måling af dette i forhold til lægemidlet og komparatorer anvendes. Derfor er dette effektmål betragtet som mindre vigtigt, og aspekter af bekvemmelighed er indeholdt i livskvalitet.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings) og fritekstsøgning skal anvendes.

[ocrelizumab, Ocrevus] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	[multiple sclerosis] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
<i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</i>		
[natalizumab, Tysabri] [fingolimod, Gilenya] [alemtuzumab, Lemtrada] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>		

Udover termer for det generiske navn skal handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved kombinationsformuleringer. Det samme gælder for indikationen, inkl. alternative stavemåder.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldttekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldttekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram [<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>].

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Såfremt der ikke findes direkte randomiserede, kontrollerede studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, vil der søges efter randomiserede, kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Hvis der ikke identificeres randomiserede, kontrollerede studier, vil der søges efter kontrollerede observationsstudier og ukontrollerede studier.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldttekst artikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige. Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderligere overvejelser.

7 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Version 4. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2016. Dok.nr. 266306.
2. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvaesenet. 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. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121–7.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840–6.
10. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
11. Multiple Sclerosis Trust. Multiple Sclerosis Trust - Expanded Disability Status Scale [internet]. 2013 [citeret 16. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
12. Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016;80(4):499–510.
13. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
14. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995;4(3):187–206.
15. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res.* 2016;25(12):3119–27.
16. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.

17. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2017;
18. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, De Stefano N, Geurts JGG, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS. *Neurology*. 2017;88(4):403–13.
19. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr K -M., Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):817–27.

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Overlæge, ph.d.	Lars Kristian Storr	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
Overlæge, dr. med.	Thor Petersen	Region Midtjylland
Professor, centerleder, klinikchef	Egon Stenager	Region Syddanmark
Overlæge	Preben Borring Andersen	Inviteret af formanden
Overlæge	Said Nasim Ashna	Region Sjælland
Klinisk Farmaceut	Hilde Omestad	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Elisabeth Penninga	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Patient		Danske Patienter
Patientrepræsentant		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlige:</i> Jane Skov	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	Tlf: 21 34 24 86

Projektgruppe i Medicinrådets sekretariat: Jane Skov, Anne Bjørnskov Jensen, Lauge Neimann Rasmussen, Tenna Bekker, Ole Nørgaard, Jan Odgaard Jensen.