

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose

*Direkte indplacering af ublituximab til
attackvis multipel sklerose*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning og en evt. omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Rådet kan beslutte, at en behandlingsvejledning skal behandles på ny, hvis der fremkommer nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold. Det kan f.eks. dreje sig om nye lægemidler til indikationen eller nye oplysninger om sikkerheden af lægemiddelbehandlingen. En ændring kan udmønte sig i, at behandlingsvejledning opdateres med ny information, eller der udgives et tillæg til behandlingsvejledningen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	29. august 2024
-------------------------	-----------------

Ikrafttrædelsesdato	29. august 2024
----------------------------	-----------------

Dokumentnummer	202580
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.1
-----------------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Ublituximab (Briumvi)
Indikation	Behandling af voksne patienter med recidiverende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sygdom, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn
Lægemiddelfirma	Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L.
ATC-kode	L04AG14

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	12. januar 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	6. maj 2024
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	3. juli 2024
Rådets godkendelse af tillæg	29. august 2024
Sagsbehandlingstid (arbejdsdage)	16 uger og 1 dag (81 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende multipel sklerose



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	7
1. Baggrund	8
1.1 Ublituximab	9
2. Metode	10
3. Resultater	10
3.1 Studie og populationskarakteristik	10
3.1.1 ULTIMATE I & II (NCT03277261 and NCT03277248)	11
3.1.2 ASCLEPIOS I & II (NCT02792218 & NCT02792231)	11
3.1.3 Baselinekarakteristika	12
3.2 Databehandling og analyse	14
3.3 Klinisk spørgsmål 2 & 3: Resultater pr. effektmål	14
3.3.1 CDP3 ('kritisk' effektmål)	14
3.3.2 Bivirkninger ('kritisk' effektmål)	15
3.3.2.1 Alvorlige uønskede hændelser	15
3.3.2.2 Narrativ gennemgang	16
3.3.3 Årlig attackrate ('vigtigt' effektmål)	17
3.3.4 Kognitiv funktion ('vigtigt' effektmål)	18
3.3.5 MR ('vigtigt' effektmål)	18
3.3.6 Livskvalitet ('vigtigt' effektmål)	19
3.3.7 Risiko for bias	20
3.3.8 Fra evidens til anbefaling	20
3.4 Andre overvejelser	20
3.5 Øvrige forhold	20
4. Referencer	21
5. Sammensætning af fagudvalg	22
6. Versionslog	23

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. august 2024



Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af attakvis multipel sklerose

Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative

Ublituximab ligestilles med natalizumab, ocrelizumab og ofatumumab og indplaceres dermed i anvend-kategorien hos nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative (Tabel 0-1).

Tabel 0-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative

	Lægemiddel
Anvend til 80 % af patienterne*	Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge Natalizumab 300 mg s.c. hver 4. uge Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2 Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-positive

Ublituximab ligestilles med ocrelizumab og ofatumumab og indplaceres dermed i anvend-kategorien hos nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-positive (Tabel 0-2).



Tabel 0-2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-positive

Lægemiddel	
Anvend til 80 % af patienterne*	Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin, 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	Natalizumab

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative

Ublituximab ligestilles med natalizumab, ocrelizumab og ofatumumab og indplaceres dermed i anvend-kategorien hos patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative (Tabel 0-3).

Tabel 0-3. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative

Lægemiddel	
Anvend til 80 % af patienterne*	Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge Natalizumab 300 mg s.c. hver 4. uge Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2 Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-positive

Ublituximab ligestilles med ocrelizumab og ofatumumab og indplaceres dermed i anvend-kategorien hos patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-positive (Tabel 0-4).

Tabel 0-4. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-positive

	Lægemiddel
Anvend til 80 % af patienterne*	Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	Natalizumab

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



Begreber og forkortelser

EDSS:	Expanded disability status scale
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SDMT:	<i>Symbol Digit Modality Test</i>



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af ansøgningen fra Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L. vedr. vurdering af ublituximab. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af ublituximab i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose](#).

De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 2 og 3 i Medicinrådets behandlingsvejledning.

Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som ikke tidligere har fået sygdomsmodificerende behandling, og som har høj sygdomsaktivitet?

Population

Behandlingsnaive patienter med høj sygdomsaktivitet.

Komparator

Ofatumumab (samt teriflunomid, natalizumab og ocrelizumab ift. bivirkninger).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel A.

Klinisk spørgsmål 3: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på behandling?

Population

Patienter, som har modtaget sygdomsmodificerende behandling, og som har sygdomsaktivitet på denne.

Komparator

Ofatumumab (samt teriflunomid, natalizumab og ocrelizumab ift. bivirkninger).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1-1.



Tabel 1-1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter med en ændring i CDP bekræftet efter 3 mdr.	10 %-point
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige bivirkninger	3 %-point
		Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Årlig attackrate	<i>Vigtig</i>	Antal attacker pr. patient om året	0,1 attacker pr. patient pr. år
Kognitiv funktion	<i>Vigtig</i>	Andel patienter, som undgår en 10 %-points forværring på SDMT	10 %-point
MR	<i>Vigtig</i>	Andel patienter, som ikke har nye eller forstørrede (<i>enlarging</i>) T2-læsioner	10 %-point
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Gennemsnitlig ændring i MSQOL54	0,5 SD

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid.

1.1 Ublituximab

Ublituximab (handelsnavn: Briumvi) er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sygdom, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn. Ublituximab er et monoklonalt antistof, der binder sig til CD20 på overfladen af B-celler. B-celler spiller en rolle ved multipel sklerose, idet de angriber myelinskeden omkring nerverne i hjernen og rygmarven. Ublituximab reducerer B-cellernes aktivitet og forebygger dermed opblussen af symptomer.

Den første dosis administreres som en 150 mg intravenøs infusion (første infusion), efterfulgt af en 450 mg intravenøs infusion (anden infusion) 2 uger senere. Næste dosis på 450 mg skal administreres 24 uger efter den første infusion. Efterfølgende doser administreres som en enkelt 450 mg intravenøs infusion hver 24. uge. Der bør opretholdes et minimumsinterval på 5 måneder mellem hver dosis ublituximab.



2. Metode

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L. (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation i form af indirekte sammenligninger af effektestimater fra RCT'er.

Medicinerådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinerådets metode i behandlingsvejledningen for attackvis multipel sklerose, og at det kan danne grundlag for nærværende tillæg.

3. Resultater

3.1 Studie og populationskarakteristik

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen (Tabel 3-1).

Tabel 3-1. Studier af patienter med attackvis multipel sklerose inkluderet i nærværende vurdering

Studienavn (NCT-nummer)	Intervention	Komparator	Anvendelse
ULTIMATE I (TG1101-RMS301, NCT03277261)	Ublituximab 150 mg, IV på dag 1 efterfulgt af 450 mg på dag 15, 168, 336 og 504 (uge 72)	Teriflunomide 14 mg oral tablet, dagligt i 95 uger	Klinisk spørgsmål 2 og 3
ULTIMATE II (TG1101-RMS302, NCT03277248)	Ublituximab 150 mg, IV på dag 1 efterfulgt af 450 mg på dag 15, 168, 336 og 504 (uge 72)	Teriflunomide 14 mg oral tablet, dagligt i 95 uger	Klinisk spørgsmål 2 og 3
ASCLEPIOS I (NCT02792218)	Ofatumumab 20 mg, subkutan, på dag 1, 7, 14, uge 4 og hver fjerde uge herefter	Teriflunomide 14 mg, oral tablet, dagligt i op til 30 måneder	Klinisk spørgsmål 2 og 3
ASCLEPIOS II (NCT02792231)	Ofatumumab 20 mg, subkutan, på dag 1, 7, 14, uge 4 og hver fjerde uge herefter	Teriflunomide 14 mg, oral tablet, dagligt i op til 30 måneder	Klinisk spørgsmål 2 og 3
OPERA I (NCT01247324)	Interferon beta-1a 44 µg subkutan tre gange ugentligt	Ocrelizumab 600 mg IV dag 1 og 15 og hver 24. uge herefter	Klinisk spørgsmål 2 og 3



Studienavn (NCT-nummer)	Intervention	Komparator	Anvendelse
OPERA II (NCT01412333)	Interferon beta-1a 44 µg subkutan tre gange ugentligt	Ocrelizumab 600 mg IV dag 1 og 15 og hver 24. uge herefter	Klinisk spørgsmål 2 og 3
REVEAL (NCT02342704)	Open-label natalizumab 300 mg IV hver fjerde 4 uge	Open-label fingolimod 0,5 mg, oral tablet, dagligt	Klinisk spørgsmål 2 og 3

3.1.1 ULTIMATE I & II (NCT03277261 and NCT03277248)

De identisk designede studier ULTIMATE I og II [1] var dobbelt-blindede, randomiserede, kontrollerede, multicenter-studier af ublituximab versus teriflunomid til behandling af patienter med attakvis multipel sklerose. Studierne varede 120 uger. Det primære effektmål var årlig attackrate gennem 96 uger.

For at kunne deltage i studiet skulle følgende inklusionskriterier være opfyldt: Alder mellem 18 og 55 år, diagnosticeret med attakvis multipel sklerose og neurologisk stabilitet i mindst 30 dage før screening og ved baseline. Der var følgende eksklusionskriterier: Tidligere behandling med lægemidler rettet mod B-celler, tidligere stamcelletransplantation eller tidligere behandling med alemtuzumab, natalizumab, teriflunomid eller leflunomid, primær progressiv multipel sklerose, gravid eller ammende.

Studiedeltagerne blev randomiseret 1:1 til ublituximab plus oral placebo eller teriflunomid plus IV-placebo. IV-ublituximab eller IV-placebo blev givet på dag 1, dag 15 og uge 24, 48 og 72. Oral teriflunomid eller oral placebo blev givet hver dag fra dag 1 til sidste dag i uge 95. Deltagerne blev vurderet ugentligt de første fire uger, herefter hver fjerde uge til og med uge 24 og herefter hver 12. uge til og med uge 96. Sikkerhed, tolerance, effekt, farmakokinetik, livskvalitet og dannelse af antistof mod lægemidlerne blev evalueret ugentligt de første fire uger og herefter hver fjerde uge. ULTIMATE I inkluderede 545 patienter, og ULTIMATE II inkluderede 544 patienter.

3.1.2 ASCLEPIOS I & II (NCT02792218 & NCT02792231)

De identisk designede studier ASCLEPIOS I og II [2] var dobbelt-blindede, randomiserede, multicenter studier af ofatumumab versus teriflunomid til behandling af patienter med attakvis multipel sklerose. Studierne varede 2,5 år. Det primære effektmål var årlig attackrate.

For at kunne deltage i studiet skulle følgende inklusionskriterier være opfyldt: Alder mellem 18 og 55 år; diagnosticeret med attakvis multipel sklerose; en score på *expanded disability status scale* (EDSS) mellem 0 og 5,5; mindst et attack i året før screeningen, mindst to attacker i de to år op til screeningen eller mindst en kontrastopladende læsion; neurologisk stabil mindst en måned før randomisering. Der var følgende



eksklusionskriterier: multipel sklerose i mere end 10 år med en EDSS-score på 2 eller mindre, anden aktiv kronisk sygdom i immunsystemet, primær progressiv multiple sklerose, hepatitis-risiko og progressiv multifokal leukoencefalopati.

Studiedeltagerne blev randomiseret 1:1 til ofatumumab 20 mg subkutan hver fjerde uge efter 20 mg loading-doser på dag 1, 7 og 14 (plus oral placebo) eller teriflunomid 14 mg dagligt i 30 måneder (plus subkutan placebo). Randomiseringen var stratificeret på geografisk region og subtype af multipel sklerose. ASCLEPIOS I inkluderede 927 patienter, og ASCLEPIOS II inkluderede 955 patienter.

3.1.3 Baselinekarakteristika

Baselinekarakteristika i mITT-populationen (99,3 % af ITT-population) i ULTIMATE I og II og ITT-populationen ASCLEPIOS I og II ses i Tabel 3-2. Der er kortere tid siden symptom-start og diagnose og flere relapser i de sidste >12-24 måneder i ULTIMATE I og II end i ASCLEPIOS I og II. Der er færre med sekundær progressiv multipel sklerose i ULTIMATE end ASCLEPIOS (~2 % vs. ~6 %) og flere uden tidligere sygdomsmodificerende behandling i ULTIMATE end ASCLEPIOS (~57 % vs. ~40 %). Der er flere kontrastopladende læsioner på MR i ULTIMATE end ASCLEPIOS (~2,3 vs. ~1,5) og større T2 læsionsvolumen på MR i ULTIMATE end ASCLEPIOS (~15 cm³ vs. ~13 cm³).

Tabel 3-2. Baselinekarakteristika i mITT-populationen i ULTIMATE I og II og ITT-populationen i ASCLEPIOS I og II

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ublituxi mab (N=271)	Teriflunomid (N=274)	Ublituxi mab (N=272)	Teriflunomid (N=272)	Ofatumumab (N=465)	Teriflunomid (N=462)	Ofatumumab (N=481)	Teriflunomid (N=474)
Alder	36,2±8,2	37,0±9,6	34,5±8,8	36,2±9,0	38,9±8,8	37,8±9,0	38,0±9,3	38,2±9,5
Kvinder – n (%)	166 (61,3)	179 (65,3)	178 (65,4)	176 (64,7)	318 (68,4)	317 (68,6)	319 (66,3)	319 (67,3)
Type af multipel sklerose – n (%)								
Attakvis	264 (97,4)	270 (98,5)	268 (98,5)	267 (98,2)	434 (93,9)	452 (94,0)	450 (94,9)	438 (94,2)
Sekundær progressiv	7 (2,6)	4 (1,5)	4 (1,5)	5 (1,8)	28 (6,1)	29 (6,0)	24 (5,1)	27 (5,8)
Tid siden symptom-start – år	7,5±6,5	6,8±5,9	7,3±6,5	7,4±6,3	8,18±7,2 1	8,20±7,4 0	8,19±7,3 8	8,36±6,8 4
Tid siden diagnose – år	4,9±5,2	4,5±5,0	5,0±5,6	5,0±5,2	5,64±6,2 0	5,59±6,3 8	5,48±6,0 0	5,77±6,0 5



	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ublituxi mab (N=271)	Teriflunomid (N=274)	Ublituxi mab (N=272)	Teriflunomid (N=272)	Ofatumumab (N=465)	Teriflunomid (N=462)	Ofatumumab (N=481)	Teriflunomid (N=474)
Ingen tidligere sygdomsmodificerende behandling — n (%)	162 (59,8)	162 (59,1)	138 (50,7)	155 (57,0)	182 (39,4)	195 (40,5)	181 (38,2)	191 (41,1)
Tidligere sygdomsmodificerende behandling — n (%)‡								
Any interferon beta	52 (19,2)	49 (17,9)	71 (26,1)	58 (21,3)	193 (41,8)	197 (41,0)	193 (40,7)	189 (40,6)
Glatiramer acetate	45 (16,6)	36 (13,1)	40 (14,7)	34 (12,5)	106 (22,9)	118 (24,5)	149 (31,4)	124 (26,7)
Dimethyl fumarate	8 (3,0)	7 (2,6)	4 (1,5)	1 (0,4)	37 (8,0)	36 (7,5)	44 (9,3)	36 (7,7)
Teriflunomid	NR	NR	NR	NR	8 (1,7)	6 (1,3)	13 (2,7)	9 (1,9)
Daclizumab	NR	NR	NR	NR	5 (1,1)	12 (2,6)	8 (1,7)	7 (1,5)
Fingolimod	5 (1,8)	2 (0,7)	2 (0,7)	3 (1,1)	10 (2,2)	15 (3,2)	13 (2,7)	10 (2,1)
Natalizumab	NR	NR	NR	NR	31 (6,7)	36 (7,8)	26 (5,4)	20 (4,2)
B-celle behandling	NR	NR	NR	NR	2 (0,4)	3 (0,6)	0	0
Laquinimod	19 (7,0)	22 (8,0)	29 (10,7)	30 (11,0)	19 (7,0)	4 (0,9)	2 (0,4)	7 (1,5)
Anden sygdomsmodificerende behandling	7 (2,6)	17 (6,2)	17 (6,2)	18 (6,6)	52 (11,2)	65 (14,1)	68 (14,1)	81 (17,1)
Antal relapser i de sidste 12 måneder	1,3±0,6	1,4±0,7	1,3±0,6	1,2±0,6	1,2±0,6	1,3±0,7	1,3±0,7	1,3±0,7
Antal relapser i de sidste >12–24 måneder	1,8±1,0	2,0±1,1	1,8±0,9	1,8±0,9	0,9±0,9	0,9±1,2	0,7±0,9	0,8±1,0
EDSS-score	3,0±1,2	2,9±1,2	2,8±1,3	3,0±1,2	2,97±1,36	2,94±1,36	2,90±1,34	2,86±1,37
Antal kontrastopladende læsioner på T1-vægtede MRI	2,3±5,5	1,6±3,7	2,6±5,8	2,5±5,5	1,7±4,9	1,2±2,6	1,6±4,1	1,5±4,1



	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ublituxi mab (N=271)	Teriflunomid (N=274)	Ublituxi mab (N=272)	Teriflunomid (N=272)	Ofatumumab (N=465)	Teriflunomid (N=462)	Ofatumumab (N=481)	Teriflunomid (N=474)
Fravær af kontrastopladende læsioner på T1-vægtede MRI — n (%)	153/270 (56,7)	156/272 (57,4)	131/272 (48,2)	135/270 (50,0)	291 (62,6)	293 (63,4)	270 (56,1)	291 (61,4)
Volumen af læsioner på T2-vægtede MRI — cm ³	15,9±16,0	14,9±15,8	14,7±13,5	15,7±17,5	13,2±13,3	13,1±14,6	14,3±14,2	12,0±13,0

Note: Plus-minus værdier er gennemsnit±SD. mITT-populationen inkluderede alle deltagere, som havde modtaget mindst en behandling med det undersøgte lægemiddel og mindst én baseline og mindst én post-baseline effektmåling.

Forkortelser: EDSS, Expanded disability status scale; ITT, Intent-to-treat; mITT, modificeret intent-to-treat; MRI, Magnetic resonance imaging; NR, ikke rapporteret.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at populationen i ULTIMATE har en mere aktiv multipel sklerose end populationen i ASCLEPIOS.

3.2 Databehandling og analyse

Ansøger har udført en indirekte sammenligning vha. Buchers metode for følgende effektmål: CDP3, årlig attackrate og MR. Medicinerådet præsenterer ikke de indirekte sammenligninger, idet der var væsentlige forskelle på definitionen af effektmålene i ULTIMATE vs. ASCLEPIOS. I stedet gennemgås resultaterne narrativt. Denne indirekte sammenligning er baseret på et RCT af ublituximab versus teriflunomid og et RCT af ofatumumab versus teriflunomid. Vedrørende bivirkninger har ansøger narrativt sammenlignet ublituximab med alle lægemidler i 'anvend'-kategorien i de relevante kliniske rækkefølger: ofatumumab, ocrelizumab og natalizumab.

3.3 Klinisk spørgsmål 2 & 3: Resultater pr. effektmål

3.3.1 CDP3 ('kritisk' effektmål)

I Medicinerådets behandlingsvejledning er effektmålet 'CDP3' defineret som vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder. Den mindste klinisk relevante effektforskel (MKRF) er 10 %-point i andelen af patienter med vedvarende sygdomsforværring.



I ULTIMATE I og II blev CDP3 defineret ved, at mindst et af følgende kriterier skulle være opfyldt: En 3-måneders vedvarende øgning i EDSS på mindst 1 point ved baseline EDSS på $\leq 5,5$ eller mindst 0,5 point ved baseline EDSS på $> 5,5$. Opfølgningstiden var fra baseline til 96 uger herefter.

I ASCLEPIOS I og II blev CDP3 defineret ved, at mindst et af følgende kriterier skulle være opfyldt: En 3-måneders vedvarende øgning i EDSS-score på $\geq 1,5$ point ved baseline EDSS på 0, $\geq 1,0$ point ved baseline EDSS-score på 1-5 eller $\geq 0,5$ point ved baseline EDSS-score på $\geq 5,5$ point. Opfølgningstiden var fra baseline til 130 uger herefter.

Effektestimaterne fra ULTIMATE I & II og ASCLEPIOS I & II fremgår af Tabel 3-3. Der er ikke estimeret rate-differencer for dette effektmål i virksomhedens ansøgning.

Tabel 3-3. Effektestimater for CDP3 i ULTIMATE I & II og ASCLEPIOS I & II og Buchers indirekte sammenligning (BIS)

Intervention (studie)	Komparator (studie)	Intervention: n/N %	Komparator: n/N %	Hazard ratio (95 % CI)
Ublituximab (ULTIMATE I & II)	Teriflunomid (ULTIMATE I & II)	28/543 KM: 5,2	32/546 KM: 5,9	0,843 (0,504, 1,437)
Ofatumumab (ASCLEPIOS I & II)	Teriflunomid (ASCLEPIOS I & II)	88/944 KM: 10,9	125/931 KM: 15,0	0,66 (0,50, 0,86)

Forkortelser: n, antal patienter med attack; N, antal randomiserede patienter; KM= kaplan meier estimat for % ved uge 96 i ULTIMATE i uge 130 i ASCLEPIOS; NA, Not available;

Medicinerådets vurdering af CDP3

Medicinerådet vurderer, at forskelle i effektmålene gør, at effektestimaterne fra ULTIMATE I & II og ASCLEPIOS I & II ikke kan sammenlignes ved statistiske analyser. Medicinerådet vurderer, at evidensen for en effekt af ofatumumab på CDP3 er stærkere end evidensen for en eventuel effekt af ublituximab på CDP3. En forklaring på dette kan være den væsentlig lavere forekomst af sygdomsforværring i ULTIMATE.

3.3.2 Bivirkninger ('kritisk' effektmål)

Til at belyse effektmålet 'bivirkninger' bruges afrapporteringen af uønskede hændelser samlet for ULTIMATE I og II og samlet for ASCLEPIOS I og II. I ULTIMATE I og II var opfølgningstiden fra baseline til 96 uger herefter. I ASCLEPIOS I og II var opfølgningstiden fra baseline til 130 uger herefter.

3.3.2.1 Alvorlige uønskede hændelser

I ULTIMATE I og II var der alvorlige uønskede hændelser hos 10,8 % af patienter behandlet med ublituximab og 7,3 % af patienter behandlet med teriflunomid. I ASCLEPIOS I og II var der alvorlige uønskede hændelser hos 9,1 % af patienter behandlet med ofatumumab og 7,9 % af patienter behandlet med teriflunomid. Der var ingen dødsfald i teriflunomid-armen og tre dødsfald (alle i Ukraine) i ublituximab-armen, hvoraf *investigator* vurderede ét som muligvis relateret til behandlingen. Ved yderligere opfølgning indtil marts 2022 (inklusion i ULTIMATE-studierne skete mellem september



2017 og oktober 2018) blev der observeret 19 dødsfald i en opgørelse blandt ublituximab-behandlede i EMAs vurderingsrapports sikkerhedsdatasæt med 974 patienter. Alle disse 19 dødsfald er i EMAs vurderingsrapport angivet som værende pga. COVID-19-relaterede begivenheder.

3.3.2.2 Narrativ gennemgang

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser for ublituximab og ofatumumab var infusionsrelaterede reaktioner og infektioner (stor forekomst af COVID-19). I ULTIMATE I og II var der infektioner hos 55,8 % (5,0 % alvorlige) af patienter behandlet med ublituximab og 54,5 % (2,9 % alvorlige) af patienter behandlet med teriflunomid. I ASCLEPIOS I og II var der infektioner hos 51,6 % (2,5 % alvorlige) af patienter behandlet med ofatumumab og 52,7 % (1,8 % alvorlige) af patienter behandlet med teriflunomid.

Der var infusionsrelaterede reaktioner hos 47,7 % (2,8 % med \geq grad 3 og ét anafylaktisk tilfælde) af patienter behandlet med ublituximab, og der var injektionsrelaterede reaktioner hos 20,2 % af patienter behandlet med ofatumumab. Der var infusionsrelaterede reaktioner hos 34,3 % (2,5 % med \geq grad 3) af ocrelizumab-behandlede patienter i OPERA I og II [3] og hos 24 % (5 anafylaktiske eller anafylaktoide tilfælde hos 627 patienter) natalizumab-behandlede patienter i AFFIRM-studiet [4][4]. AFFIRM-studiets opgørelse inkluderede dog kun infusionsrelaterede reaktioner i de første to timer efter starten på infusionen af natalizumab, mens ULTIMATE-studierne inkluderede infusionsrelaterede reaktioner i 24 timer efter afslutningen på infusionen af ublituximab. Der var 2,9 % med grad 3 eller 4 neutropeni i ublituximab-armene og 1,5 % i teriflunomid-armene. Det er en usikkerhed ved fortolkningen af sikkerhedsprofilen for ublituximab, at virksamhed ikke har oplyst den gennemsnitlige udvikling i immunglobulin G.

Blandt ublituximab-behandlede var der 17,8 % med antidrug-antibodies (ADA) ved baseline, hvoraf 2 % var neutraliserende (Nabs), og der var 81,3 % med ADA efter baseline, hvoraf 6,4 % var Nabs [5]. Der har, ifølge rapporten fra FDA, været anvendt et fejlbehæftet assay [6]. Dette gør, at antallet af antistoffer kunne være højere [6]. Dog var Nabs forbigående, og selvom tilstedeværelsen af Nabs havde en effekt på graden af B-celle-depletion, var der ikke forskelle, hvad angår klinisk eller radiologisk sygdomsaktivitet eller sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af bivirkninger

Sammenligning af resultaterne fra ULTIMATE I og II og ASCLEPIOS I og II tyder ikke på, at forskellen i forekomsten i alvorlige uønskede hændelser mellem ublituximab og ofatumumab skulle overstige den mindste klinisk relevante forskel på 3 %-point. Den høje forekomst af infusionsrelaterede reaktioner synes ikke at være ledsaget af en højere forekomst af alvorlige infusionsrelaterede reaktioner ift. andre lægemidler i 'anvend'-kategorien i den kliniske rækkefølge for spørgsmål 2 og 3 i behandlingsvejledningen for attackvis multipel sklerose.



3.3.3 Årlig attackrate ('vigtigt' effektmål)

I Medicinrådets behandlingsvejledning er effektmålet 'årlig attackrate' defineret som antal angreb pr. patient om året. MKRF er 0,1 angreb pr. patient pr. år.

I ULTIMATE I og II blev et angreb defineret ved, at mindst et af følgende kriterier skulle være opfyldt: øgning på ≥ 2 point i en funktionel system-score øgning på ≥ 1 point i to funktionelle systemscore eller en øgning på $\geq 0,5$ point i EDSS-score eller ≥ 1 point, hvis EDSS-scoren var 0 ved baseline. I ULTIMATE I og II var opfølgningstiden fra baseline til 96 uger herefter.

I ASCLEPIOS I & II blev et angreb defineret ved, at mindst et af følgende kriterier skulle være opfyldt: øgning på ≥ 2 i en funktionel score, øgning på ≥ 1 i to funktionelle scorer eller øgning på $\geq 0,5$ point i EDSS-score. Opfølgningstiden var fra baseline til 130 uger herefter.

Effektestimaterne fra ULTIMATE I & II og ASCLEPIOS I & II fremgår af Tabel 3-4. Der er ikke en estimeret rate-difference for Buchers indirekte sammenligning i virksomhedens ansøgning.

Tabel 3-4. Effektestimater for årlig attackrate i ULTIMATE I & II og ASCLEPIOS I & II og Buchers indirekte sammenligning (BIS)

Intervention (studie)	Komparator (studie)	Intervention; n/N attackrate (95 % CI)	Komparator; n/N attackrate (95 % CI)	Rate-difference (95 % CI)	Relativ rate (95 % CI)
Ublituximab (ULTIMATE I)	Teriflunomid (ULTIMATE I)	44/271 0,076 (0,042; 0,138)	111/274 0,188 (0,124; 0,283)	-0,111 (-0,166; -0,056)	0,406 (0,268; 0,615)
Ublituximab (ULTIMATE II)	Teriflunomid (ULTIMATE II)	53/272 0,091 (0,049; 0,169)	102/272 0,178 (0,109; 0,291)	-0,087 (-0,148; -0,027)	0,509 (0,330; 0,784)
Ofatumumab (ASCLEPIOS I)	Teriflunomid (ASCLEPIOS I)	90/454 0,11 (0,09; 0,14)	177/452 0,22 (0,18; 0,26)	-0,11 (-0,16; -0,06)	0,49 (0,37; 0,65)
Ofatumumab (ASCLEPIOS II)	Teriflunomid (ASCLEPIOS II)	43/469 0,10 (0,08; 0,13)	46/469 0,25 (0,21; 0,30)	-0,15 (-0,20; -0,09)	0,42 (0,31; 0,56)

Forkortelser: n, antal patienter med angreb; N, antal randomiserede patienter; NA, Not available.

Medicinrådets vurdering af årlig attackrate

Både ublituximab og ofatumumab synes at have en gavnlig effekt på årlig attackrate. Medicinrådet vurderer, at forskelle i effektmålene gør, at effektestimaterne fra ULTIMATE I & II og ASCLEPIOS I & II ikke kan sammenlignes ved statistiske analyser.



3.3.4 Kognitiv funktion ('vigtigt' effektmål)

I Medicinrådets behandlingsvejledning er effektmålet 'kognitiv funktion' defineret som andelen af patienter, som undgår en 10 %-points forværring på *symbol digit modality test* (SDMT). MKRF er 10 %-point.

I ULTIMATE I og II blev SDMT opgjort som andelen, der fik en 10 %-points forværring. Opfølgningstiden i disse analyser var fra baseline til 96 uger herefter. Derudover er der oplyst gennemsnit ved baseline og uge 96 for hver arm. I ASCLEPIOS I og II blev SDMT opgjort ved ændring i gennemsnit fra baseline til forskellige opfølgningstidspunkter [7,8]. Nedenfor præsenteres estimater for måned 24 (\approx 104 uger) af hensyn til sammenligneligheden mellem studierne.

I en samlet analyse af ULTIMATE I og II ændredes scoren i SDMT med 4,4 i ublituximab-armen og med 3,3 i teriflunomid-armen ved uge 96. I en samlet analyse af ASCLEPIOS I og II (rapporteret på clinicaltrials.gov separat for de to studier, men n og estimaterne tyder på en samlet analyse) ændredes scoren i SDMT med 3,5 i ofatumumab-armen og med 2,4 i teriflunomid-armen fra baseline til måned 24 i begge studier [7,8]. Effektestimater for forværring af SDMT i ULTIMATE I og II fremgår af Tabel 3-5. Der findes ikke en tilsvarende opgørelse for ofatumumab i ASCLEPIOS I og II.

Tabel 3-5. Effektestimater for forværring af SDMT

Intervention (studie)	Komparator (studie)	Intervention: n/N (%)	Komparator: n/N (%)	Risiko-difference (95 % CI)	Odds ratio (95 % CI)
Ublituximab (ULTIMATE I)	Teriflunomid (ULTIMATE I)	79/271 (29,2)	87/274 (31,8)	-2,6 % (-10,3 %; 5,1 %)	0,872 (0,603, 1,261)
Ublituximab (ULTIMATE II)	Teriflunomid (ULTIMATE II)	79/272 (29,0)	86/272 (31,6)	-2,6 % (-10,3 %; 5,1 %)	0,862 (0,596;1,246)

Medicinrådets vurdering af kognitiv funktion

Det er ikke muligt at sammenligne effekten af ublituximab og ofatumumab på behandlingsvejledningens definition af kognitiv funktion. Effekten på den gennemsnitlige ændring i SDMT synes ensartet for ublituximab og ofatumumab.

3.3.5 MR ('vigtigt' effektmål)

I behandlingsvejledningen er 'MR' defineret som andelen af patienter, som ikke har nye eller forstørrede T2-læsioner. MKRF er 10 %-point.

I ULTIMATE I og II og ASCLEPIOS I og II måltes antallet af nye eller forstørrede T2-læsioner per år. Effektestimaterne fra studierne og fra Buchers indirekte sammenligning fremgår af Tabel 3-6. I ULTIMATE I og II var opfølgningstiden fra baseline til 96 uger herefter. I ASCLEPIOS I og II var opfølgningstiden fra baseline til 130 uger herefter for resultaterne i Tabel 3-6, men der er også tilgængelige estimater ved måned 12 og 24



[7,8]. Den største effekt af ofatumumab sammenlignet med teriflunomid er ved opfølgning indtil uge 130.

Der var ingen tilfælde af nye eller forstørrede læsioner efter uge 24 i ublituximab-armene, mens der var flere tilfælde i teriflunomid-armene.

Tabel 3-6. T2-læsioner per år ('MR') fra de enkelte studier og fra Buchers indirekte sammenligning

Intervention	Komparator	Intervention: N Læsioner per år (95 % CI)	Komparator: N Læsioner per år (95 % CI)	Relativ rate (95 % CI)
Ublituximab (ULTIMATE I)	Teriflunomid (ULTIMATE I)	265 0,213 (0,144; 0,316)	270 2,789 (2,136; 3,643)	0,076 (0,056; 0,104)
Ublituximab (ULTIMATE II)	Teriflunomid (ULTIMATE II)	272 0,282 (0,200; 0,397)	272 2,831 (2,128; 3,767)	0,100 (0,073; 0,136)
Ofatumumab (ASCLEPIOS I)	Teriflunomid (ASCLEPIOS I)	440 0,72 (0,61; 0,85)	431 4,00 (3,47; 4,61)	0,18 (0,15; 0,22)
Ofatumumab (ASCLEPIOS II)	Teriflunomid (ASCLEPIOS II)	448 0,64 (0,55; 0,75)	443 4,15 (3,64; 4,74)	0,15 (0,13; 0,19)

Forkortelser: BIS= Buchers indirekte sammenligning, n, antal patienter med attack; N, antal randomiserede patienter; NA, Not available.

Medicinerådets vurdering af MR

Både ublituximab og ofatumumab har vist gavnlige effekter på effektmålet 'MR'. Det kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data, om effekten af ublituximab sammenlignet med ofatumumab overstiger MKRF for MR. Det forhold, at populationen i ULTIMATE havde en mere aktiv multipel sklerose end i ASCLEPIOS, forventes at kunne øge sandsynligheden for et større gavnligt respons i ULTIMATE end i ASCLEPIOS.

3.3.6 Livskvalitet ('vigtigt' effektmål)

I behandlingsvejledning er livskvalitet defineret ved gennemsnitlig ændring i MSQOL54, og MKRF er 0,5 standard deviationer (SD).

I ULTIMATE I og II er der målt gennemsnitlig ændring i MSQOL-54 fra baseline til uge 96. Ændringen er opgjort i de oprindelige værdier - ikke opgjort i SD. Der var en øgning på 1,7 i ublituximab-armen og -0,1 i teriflunomid-armen (p-værdien for forskel i ændring mellem armene er angivet som < 0,05). Virksomheden rapporterer i sin ansøgning, at der ikke er tilgængelige data for ofatumumab.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Sammenlignet med ofatumumab er det en styrke for ublituximab, at der er vist en gavnlige effekt af ublituximab på livskvalitet ift. teriflunomid. Det kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data, om effekten af ublituximab sammenlignet med teriflunomid overstiger MKRF for livskvalitet.



3.3.7 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2.0* i ULTIMATE I og II fremgår af bilag 1.

3.3.8 Fra evidens til anbefaling

Gennemgangen af effekterne af ublituximab og ofatumumab gav ikke anledning til at konkludere, at ublituximab havde mindre gavnlige effekt på attackvis multipel sklerose end ofatumumab, som er i 'anvend'-kategorien for klinisk spørgsmål 2 og 3 i den kliniske rækkefølge i behandlingsvejledningen for attackvis multipel sklerose. For livskvalitet blev der vist en gavnlige effekt af ublituximab, mens ofatumumabs effekt herpå lader til ikke at være undersøgt.

Der blev ikke observeret flere alvorlige uønskede hændelser for ublituximab end ofatumumab, men der blev observeret en højere andel med infusionsrelaterede reaktioner for ublituximab end andelen med injektionsrelaterede reaktioner for ofatumumab og end andelen med infusionsrelaterede reaktioner for ocrelizumab. Det lader dog ikke til, at der er en større forekomst af alvorlige infusionsrelaterede reaktioner for ublituximab end for lægemidler i 'anvend'-kategorien i den kliniske rækkefølge for klinisk spørgsmål 2 og 3 i behandlingsvejledningen.

På baggrund af ovenstående vurderer Medicinrådet, at ublituximab kan indplaceres i 'anvend'-kategorien i den kliniske rækkefølge for klinisk spørgsmål 2 og 3 i behandlingsvejledningen for attackvis multipel sklerose.

3.4 Andre overvejelser

For andre overvejelser vedr. valg mellem lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose.

3.5 Øvrige forhold

For ublituximab gælder de samme generelle overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. initiering, skift, seponering af behandling ([behandlingsvejledningens](#) afsnit 6). Desuden gælder behandlingsvejledningens bemærkning om B-celle-depleterende lægemidler også for ublituximab: "Fagudvalget har ikke kendskab til evidens for, hvor længe det er tilrådeligt at behandle patienter med f.eks. B-celle-depleterende lægemidler (ocrelizumab, ofatumumab og rituximab), men finder det ikke tilrådeligt, at en sådan behandling bør strække sig over flere årtier."



4. Referencer

1. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(8):704–14.
2. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):546–57.
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):221–34.
4. 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 [internet]. *Bd. 354, n engl j med*. 2006. Tilgængelig fra: www.nejm.org
5. Alvarez E, Steinman L, Fox EJ, Hartung H-P, Qian P, Wray S, et al. Poster [internet]. [citeret 2. juli 2024]. Tilgængelig fra: https://www.tgtherapeutics.com/wp-content/uploads/2022/02/ACTRIMS2022_Alvarez_ULTIMATE-I-and-II_2.24.22.pdf
6. FDA. Clinical Pharmacology Review(s). 2022.
7. ASCLEPIOS I [internet]. [citeret 13. juni 2024]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02792218?tab=results#outcome-measures>
8. ASCLEPIOS II [internet]. [citeret 13. juni 2024]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02792231?tab=results#outcome-measures>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Forperson

Lars Kristian Storr
Overlæge, speciallæge i neurologi

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af
Dansk Neurologisk Selskab

Medlemmer

Inga Urbonaviciute
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Camilla Charlotte Mærsk-Møller
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Thor Petersen
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Lena Roug
Overlæge

Region Sjælland

Jeppe Romme Christensen (næstforperson)
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Hilde Omestad
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Freja Karuna Hemmingsen Sørup
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Anja Thormann
Speciallæge

Dansk Neurologisk Selskab

Matthias Kant
Overlæge

Inviteret af formanden

Marie Lynning
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Malene Kappen Krüger
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



6. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	26. september 2024	Rettelse af intervention og komparator i tabel 3-1, række 4 og 5 (Beskrivelse af ASCLEPIOS I)
1.0	29. august 2024	Godkendt af Medicinrådet.



Bilag 1

Tabel 7-1. Vurdering af risiko for bias i ULTIMATE I og II

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt responssystem. Der er ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	Studierne er dobbeltblindet og randomiseret.
Bias pga. manglende data for effektmål	Lav	ITT-analyser inkluderede alle randomiserede patienter på nær fem patienter.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ifølge protokollen var vurderingen af effektmålene blindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til studieprotokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

