

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ocrelizumab som mulig standardbehandling til primær progressiv multipel sklerose

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC-kode	LO4AA36
Virkningsmekanisme	Immunodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD20, som findes på overfladen af B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
EMA-indikation	Ocrevus er indikeret til behandling af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, graden af handicap samt radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.
Godkendelsesdato	30.05.2018
Offentliggørelsesdato	30.05.2018
Dokumentnummer	17834
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.....	4
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets projektgruppe.....	5
8	Bilag.....	6

## 1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** ocrelizumab som mulig standardbehandling til patienter med primær progressiv multipel sklerose.

Behandling med ocrelizumab er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling.

Medicinrådet finder ikke, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger ocrelizumab forventes at have.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo?

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk sygdom med en prævalens på omkring 14.500 i Danmark og en incidens på 400-500 nye tilfælde om året. Omkring 10-15 % af patienterne har primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer.

Yderligere baggrundsinformation findes i "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til attakvis 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 7. februar 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af ocrelizumab på 16 uger fra modtagelse af den endelige ansøgning.

## 3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab til PPMS giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 4 Høring

Roche har den 22. marts 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af ocrelizumab, og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

## 5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med ocrelizumab er højere end omkostningerne for ingen sygdomsmodificerende behandling. Meromkostningerne er hovedsageligt drevet af lægemiddelomkostningerne for ocrelizumab. Meromkostningerne er i det første behandlingsår ca. 200.000 kr. per patient og en smule lavere i de efterfølgende år. Budgetkonsekvenserne per år estimeres til ca. 116 kr. Estimerne er baseret på AIP.

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

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger og aftaleprisen for ocrelizumab. Aftaleprisen er lavere end AIP.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP-priser) er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

## 7 Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets projektgruppe

### Medicinerådets 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 Medicinerådet
<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)
Patient	Danske Patienter
Marie Lynning Patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinerådets 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](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

*Sekretariatets arbejdsgruppe:*

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' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Ocrevus (ocrelizumab) til standardbehandling af primær progressiv sklerose. 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	24-04-2018
Firma	Roche
Lægemiddel	Ocrevus (ocrelizumab)
Indikation	Primær progressiv multipel sklerose (PPMS)

### Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Amgros anbefaler, at Medicinrådet anbefaler Ocrevus til standardbehandling for patienter med primær progressiv multiple sklerose.

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Ocrevus giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med placebo.

Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Ocrevus.

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 standardbehandling
PPMS	Placebo	Lille klinisk merværdi (3)	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja



## Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Aftalepriserne på Ocrevus påvirker nedenstående resultater. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret 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 viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Ocrevus er 200.150 kr. (ved AIP) i år 1 og 196.254 kr. (ved AIP) i år 2 (og i efterfølgende år) højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient uden sygdomsmodificerende behandling (placebo).

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

*Tabel 1 Estimerede meromkostninger pr. patient, AIP*

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, kr. per patient (AIP)
PPMS	Ocrevus	Placebo	200.150 (år 1), 196.254 (år 2 og efterfølgende år)

### *Budgetkonsekvenser*

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Ocrevus som standardbehandling potentielt vil være høje. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Ocrevus som standardbehandling vil være ca. 116 mio. kr. pr. år (ved AIP) såfremt samtlige 600 patienter, der estimeres at ligge inden for indikationen (1/3 af samtlige patienter med PPMS) vil modtage behandling med Ocrevus.

### Kontraktforhold

Amgros indgår en aftale med Ocrevus og aftalen indeholder en rabat. Aftalen vil løbe indtil det næste udbud, som bliver annonceret efter Medicinrådet har godkendt den næste behandlingsvejledning til multipel sklerose.

---

# OCREVUS (OCRELIZUMAB)

---

PRIMÆR PROGRESSIV  
MULTIPEL SKLEROSE

# Resumé

## Baggrund

Ocrelizumab er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af patienter med attakvis og primær progressiv multipel sklerose. Denne afrapportering vedrører ocrelizumab til behandling af primær progressiv multipel sklerose. Roche, som er markedsføringstilladelsesindehaver, estimerer at 600 patienter med PPMS kandiderer til behandling med ocrelizumab.

## Analyse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Ocrelizumab som standardbehandling til primær progressiv multipel sklerose. I analyserne sammenlignes behandling med ocrelizumab med behandling med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på ocrelizumab.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab er 200.150 kr. (ved AIP) i år 1 og 196.254 kr. (ved AIP) i år 2 (og i efterfølgende år) lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient uden sygdomsmodificerende behandling (placebo).

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

Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab som standardbehandling vil være ca. 116 mio. kr. pr. år (ved AIP) såfremt samtlige 600 patienter, der estimeres at ligge inden for indikationen (1/3 af samtlige patienter med primær progressiv multipel sklerose) vil modtage behandling med ocrelizumab.

Amgros vurderer dog ikke, at budgetkonsekvenserne vil være så høje de kommende år, da et markedsoptag sandsynligvis vil ske jævnt og relativt langsomt grundet kapacitetsudfordringer på skleroseklinikkerne.

## Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med ocrelizumab er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling.

# INDHOLD

---

<b>1. Baggrund</b>	<b>5</b>
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af primær progressiv multipel sklerose	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

---

<b>2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>7</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	12
Sensitivitetsanalyser	12

---

<b>3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse</b>	<b>13</b>
Patientpopulation og markedsandel	13
Resultater	14
Sensitivitetsanalyser	15

---

<b>4. Diskussion</b>	<b>16</b>
----------------------	-----------

<b>Referencer</b>	<b>17</b>
-------------------	-----------

## Ansøgning

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

## Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	07-02-2018
Endelig rapport færdig:	15-03-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	37 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Asbjørn Lydert Hansen</b> 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 er godkendt af Europakommissionen til behandling af recidiverende multipel sklerose (RMS) og primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Roche er markedsføringstilladelsesindehaver af ocrelizumab og har den 7. februar 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af ocrelizumab som standardbehandling af primær progressiv multipel sklerose (PPMS) på danske sygehuse. 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 PPMS i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af ocrelizumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med ocrelizumab med behandling med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling).

## 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 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. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker. Ocrelizumab kan anvendes til både behandling af (PPMS), som denne afrapportering vedrører, og RMS, 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. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnosetidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer (1).

## 1.3 Behandling af primær progressiv multipel sklerose

### Behandling med ocrelizumab

#### Indikation

Ocrelizumab kan anvendes til voksne patienter med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5 (1).

#### Virkningsmekanisme

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 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 febernedsættende, f.eks. paracetamol.

## **Komparator**

Der er endnu ingen sygdomsmodificerende behandling, som er godkendt til behandling af PPMS. Standardbehandling af disse patienter er derfor udelukkende symptomatisk. Medicinrådet har derfor defineret placebo som komparator i sammenligningen med ocrelizumab.

## **1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål**

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende population:

- Patienter med primær progressiv multipel sklerose

## **1.5 Tidshorisont**

Jævnfør Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med ocrelizumab og komparator over en tidshorisont på 2 år.

## 2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med ocrelizumab med ingen medicinsk behandling (placebo). 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 over 2 år. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på sygehusene til behandling af PPMS-patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet, løbende kontroller på sygehuse og bivirkningsrelaterede omkostninger i almen praksis samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Ansøger har på baggrund af et interview med en navngiven overlæge antaget, at der ingen inkrementelle behandlingsomkostninger er ved komparatoren placebo (ingen sygdomsmodificerende medicinsk behandling), ift. behandling patienter i behandling med ocrelizumab, da PPMS-patienter kun følges i begrænset omfang i hospitalsregi.

Analysen er baseret på, at alle patienter behandles fra dag 1 og fortsætter denne behandling i den 2-års periode, som er protokollens 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. Ansøger har i alt overvejende 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.

Da komparator er placebo dvs. ingen medicinsk behandling inkluderes ingen lægemiddelomkostninger for dette alternativ.

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



Tabel 1: Dosering af ocrelizumab og placebo

Behandlingsregime	Dosering
<b>Ocrelizumab</b> iv. infusion over 2,5-3,5 timer efterfulgt af en times observation	Initial dosis ocrelizumab 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).
<b>Placebo</b> Ingen sygdomsmodificerende behandling	Ingen

Den årlige dosis ocrelizumab er således 600 mg. Dette gælder både for 1. år og alle efterfølgende behandlingsår. I tabellen nedenfor fremgår de beregnede årlige lægemiddelomkostninger.

Tabel 2: Gennemsnitlige lægemiddelomkostninger pr. år (udiskonterede), kr.

Behandlingsregime	År 1	År 2	Total
<b>Ocrelizumab</b> 150,59 kr./mg.	180.709	180.709	361.418
<b>Placebo</b>	0	0	0

I tillæg til ovenstående omkostninger kræver behandling med ocrelizumab co-medicinering med binyrebarkhormon og antihistamin. Omkostninger til anskaffelse af disse lægemidler er estimeret til 225 kr. i år 1 og 150 kr. i år 2.

### Amgros' vurdering

Doseringen af ocrelizumab er i tråd med lægemidlets SmPC. Amgros vurderer derfor, at doseringen og beregningen af lægemiddelomkostningerne er acceptable.

### Hospitalsomkostninger

Udredning og diagnostik forud for valg af behandling ændres ikke uanset hvorvidt ocrelizumab anbefales som standardbehandling eller ej. Derfor inkluderes ikke omkostninger til udredning eller diagnostik i denne analyse.

Behandlingen af MS-patienter foregår på hospitaler. Patienterne henvises fra egen læge til neurologisk afdeling, som udreder patienterne og iværksætter behandling. Patienterne følges på de 14 skleroseklinikker på tværs af landet.

Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger for ambulante kontakter baseret på DRG-takster. Patientens forløb begynder med, at han/hun konsulteres af en læge og en sygeplejerske og får lavet en MR-skanning og taget blodprøver. Igennem hele analysen antager ansøger, at læge- og sygeplejerskebesøget er inkluderet i DRG-taksten for et ambulante neurologisk besøg.

Når en patient skal have selve behandlingen via en infusion af ocrelizumab, er dette takseret med den DRG-taksten (MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år: 01MA98). 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.

Ansøger antager, at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 2,5 time for de to første 300 mg infusioner med ocrelizumab og 3,5 time for de efterfølgende 600 mg Ocrevus-infusioner.

Efter alle infusioner er der yderligere 1 times observationsperiode. For ocrelizumab skal der yderligere præmedicineres med methylprednisolon og antihistamin. Førstnævnte skal gives intravenøst. Det påbegyndes en time inden den egentlige behandling. Disse estimater stammer fra interviews med en navngiven overlæge, der behandler MS-patienter.

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 ambulante kontakt baseret på DRG-takster, mens MR-skanninger takseres som en selvstændig DRG-takst.

Bivirkninger ved Ocrevus er ifølge SmPC'et, at 7,6% af PPMS-patienterne oplever infektioner og infusionsrelaterede reaktioner. Disse medfører ikke indlæggelse, men håndteres i forbindelse med de allerede eksisterende ambulante besøg.

Taksten for et hospitalsbesøg med diagnosekoden DG359C (Progressiv dissemineret sklerose) og procedurekoden BWAA62 (Medicingivning ved intravenøs infusion) er 4.136 kr. i 2018. Taksten for en MR-skanning er 2.288 kr.

De af ansøger estimerede hospitalsomkostninger er illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 3: Hospitalsomkostninger estimeret af ansøger (udiskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	I alt
Ocrelizumab	Opstart	6.544	0	6.544
	Behandling	13.280	8.970	22.250
	Kontrol	8.272	12.408	20.680
	MR-skanninger	2.288	2.288	4.576
	<b>I alt</b>	<b>30.384</b>	<b>23.666</b>	<b>54.050</b>
Placebo	<i>Intet inkluderet</i>	0	0	0

Da ansøger ikke har inkluderet hospitalsomkostninger for placebo eftersom de vurderer at eventuelle omkostninger vil være af minimal karakter, er behandling med ocrelizumab forbundet med væsentligt højere omkostninger til opstart, administration af selve behandlingen og kontrol herunder MR-skanninger end ingen medicinsk behandling.

### Amgros' vurdering

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt. Klinikkerne fandt, at det estimerede antal hospitalskontakter, og karakteren af disse, formentlig vil stemme overens med dansk klinisk praksis såfremt ocrelizumab anbefales som standardbehandling. Amgros har på baggrund af dialogen med klinikkerne dog valgt at korrigere enkelte 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 medicingivning ved intravenøs infusion med diagnosekoden DG359C (Progressiv 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 DRG-taksten ansøger har anvendt afspejler det reelle ressourceforbrug forbundet med administration af ocrelizumab og løbende kontroller, da alle disse kontakter vil ske ambulante.

Amgros har derfor valgt at værdisætte et ambulante besøg til DAGS-taksten DG30M (aktionsdiagnose: DG359C, 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. Desuden er tillagt en almindelig blodprøve pr. behandling med ocrelizumab.

Amgros har 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 af Amgros estimerede administrationsomkostninger forbundet med ocrelizumab i år 1 og år 2 er illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 4: Hospitalsomkostninger justeret af Amgros (udiskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	I alt
Ocrelizumab	Opstart*	4.584	0	4.584
	Administration	4.352	4.352	8.704
	Kontrol	4.592	4.592	9.184
	MR-skanninger	0	2.288	2.288
	<b>I alt</b>	<b>13.528</b>	<b>11.232</b>	<b>24.760</b>
Placebo	<i>Intet inkluderet</i>	0	0	0

\*Inkl. første behandling, MR-skanning og LAB-test

### Omkostninger afholdt i almen praksis

På baggrund af interview med en kliniker har ansøger estimeret, hvilke bivirkninger ved ocrelizumab, som er behandlingskrævende og dermed er forbundet med en omkostning. For ocrelizumab gælder det, at 5,9 % af patienterne får herpes i løbet af behandlingsforløbet (2). Ansøger har estimeret at behandling af herpes foregår i regi af almen praksis med efterfølgende behandling med valaciclovir.

### Amgros' vurdering

Omkostningerne er så små at de ingen betydning har for det samlede resultat. Omkostningerne er estimeret til 15 kr. pr. år og præsenteres ikke i de samlede resultater, da de reelt er uden betydning.

### Patienttid og transport

Ansøger antager, at en infusion tager mellem 4,5 og 5,5 time inklusiv præmedicineringen og den efterfølgende observationstid. Samtidig antages, at et lægebesøg tager 45 minutter og at et sygeplejerskebesøg tager 30 minutter. Desuden antages, at et kontrolbesøg og en MR-skanning gennemsnitligt varer 30 minutter hver. Dertil er lagt 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 sygehus er på 14 km i køreafstand, svarende til en

transportomkostning til og fra behandlingen på sygehus 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 medfører.
- Justering af patientens transporttid.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab sammenlignet med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling) er på 200.150 kr. i år 1. I år 2 er de gennemsnitlige meromkostninger stort set identiske.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 5: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer (udiskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Ocrelizumab	Lægemiddel	180.934	180.859	361.793
	Ydelser på hospital	13.528	11.232	24.760
	Patienttid og transport	5.688	4.163	9.851
	<b>Total</b>	<b>200.150</b>	<b>196.254</b>	<b>396.404</b>
Placebo		0	0	0
<b>Inkrementel omkostning</b>		<b>200.150</b>	<b>196.254</b>	<b>396.404</b>

Behandling med ocrelizumab er ikke nødvendigvis begrænset til to år, hvilket betyder, at den årlige omkostning for hvert efterfølgende år patienten er i behandling vil svare til omkostningen, der afholdes i år 2.

Diskonteres omkostningerne afholdt i år 2 med 4 % vil de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab sammenlignet med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling) være på 188.706 kr. i år 2.

### Sensitivitetsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet nogen relevante sensitivitetsanalyser.

De samlede meromkostninger påvirkes mest af eventuelle fremtidige rabatter på lægemidlet. Desuden spiller metoden til opgørelsen af hospitalsomkostninger en væsentlig rolle.

### 3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

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

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

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. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS.

Medicinrådets protokol for PPMS anslår, at der er omkring 14.500 patienter med MS i Danmark, hvoraf de 10-15% har PPMS, hvilket betyder, at prævalensen af danske PPMS patienter estimeres at være mellem 1.450 og 2.175.

Ocrelizumab kan anvendes til voksne patienter med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5. Ansøger antager, at omkring 1/3 af alle danske PPMS-patienter falder inden for kriterierne for populationen defineret i protokollen. Dette begrundes på baggrund af en undersøgelse om progressiv sklerose udarbejdet af Scleroseforeningen i samarbejde med Norstat og Moos-Bjerre og Lange fra 2017 (3). I undersøgelsen, som omhandlede patienter og behandleres perspektiver på sygdommen, var godt 30 % under 55 år og det er denne information, der ligger til grund for antagelsen om at 1/3 af den samlede population ligger inden for indikationen.

Ansøger antager altså, at ca. 600 patienter<sup>1</sup> vil kunne modtage behandling med ocrelizumab.

Af disse antager ansøger, at 250 patienter i alt vil modtage behandling i år 1 og 350 patienter vil modtage behandling i år 2, svarende til et markedsoptag på 42 % i år 1 og 58 % i år 2.

Det gradvise markedsoptag begrundes med, at der ikke er kapacitet til at behandle alle patienter fra dag 1.

#### ***Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel***

Medicinrådet har i protokollen defineret det forventede samlede antal patienter med PPMS. Dette estimat er ifølge ansøger behæftet med nogen usikkerhed, da der ikke findes danske registerdata for antallet af PPMS-patienter i hverken Skleroseregistret eller i Sklerosebehandlingsregistret. Det reelle antal findes derfor kun i patientjournalerne.

Endnu større usikkerhed er der forbundet med estimeringen af antallet af patienter fordelt på EDSS stadier. Amgros vurderer, at ansøgers estimat på baggrund af besvarelserne af en spørgeskemaundersøgelse er meget usikkert, da spørgeskemaundersøgelsen ikke har til formål at estimere fordelingen på EDSS-stadier. Amgros kender dog ikke til bedre estimater end ansøgers. Da der er væsentlig usikkerhed relateret til antallet af patienter, der kan og vil modtage behandling med ocrelizumab såfremt behandlingen anbefales af Medicinrådet, foretager Amgros en række analyser i tillæg til de analyser ansøger har indsendt for at synliggøre patientpopulationens betydning for budgetkonsekvenserne.

---

<sup>1</sup>  $(1.450 + 2.175) / 2 * 1/3 = \text{ca. } 600 \text{ patienter}$

## Resultater

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse (600 patienter) og markedsoptag (42 % i år 1 og 58 % i år 2) er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab som standardbehandling til patienter med PPMS, illustreret i nedenstående tabel.

Tabel 6: Budgetkonsekvenser (udiskonterede), baseret på ansøgers estimater vedr. population og markedsoptag, ved anbefaling af ocrelizumab som standardbehandling til patienter med PPMS, kr.

Scenarie		År 1	År 2
Ocrelizumab ikke standardbehandling	Antal patienter nye patienter	0	0
	Antal patienter i alt	0	0
	Omkostninger	0	0
Ocrelizumab som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	250	100
	Antal patienter i alt	250	350
	Omkostninger	48.615.500	67.468.950
<b>Budgetkonsekvens</b>		<b>48.615.500</b>	<b>67.468.950</b>

Ud fra ansøgers estimater vedrørende patientpopulation og markedsoptag vil de samlede budgetkonsekvenser i år 1 være på ca. 48,6 mio. kr. og på 67,5 mio. kr. i år 2.

Forudsættes at samtlige 600 estimerede patienter vil modtage behandling eksempelvis år 3 og med et gradvist markedsoptag indtil da, vil de samlede budgetkonsekvenser være som illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 7: Budgetkonsekvenser (udiskonterede), baseret på ansøgers estimater vedr. population og et jævnt markedsoptag frem mod fuldt markedsoptag i år 3, ved anbefaling af ocrelizumab som standardbehandling til patienter med PPMS, kr.

Scenarie		År 1	År 2	År 3
Ocrelizumab anbefales ikke som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	0	0	0
	Antal patienter i alt	0	0	0
	Omkostninger	0	0	0
Ocrelizumab anbefales som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	200	200	200
	Antal patienter i alt	200	400	600
	Omkostninger	38.892.400	77.310.600	115.728.800
<b>Budgetkonsekvens</b>		<b>38.892.400</b>	<b>77.310.600</b>	<b>115.728.800</b>

Hvis ocrelizumab anbefales som standardbehandling, ansøgers estimat vedr. patientpopulationen holder stik og markedsoptaget sker jævnt frem mod år 3, hvor der forudsættes at være fuldt markedsoptag, vil budgetkonsekvenserne i år 1 være ca. 38,9 mio. kr., år 2 vil de være ca. 77,3 mio. kr. og i år ved fuldt markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være på ca. 115,7 mio. kr.

## Sensitivitetsanalyser

I Medicinrådets rapport om klinisk merværdi for ocrelizumab til behandling af voksne med PPMS fremgår det, "at fagudvalget finder, at grænserne for sygdomsvarighed og EDSS score defineret i EMA's indikation er arbitrære og at det ikke er udelukket, at patienter med højere EDSS score eller længere sygdomsvarighed kan få gavn af behandlingen. Fagudvalget finder det desuden ulogisk, at patienter med en sygdomsvarighed på over 10 år og en EDSS score under 5, først kan blive behandlet, når EDSS score bliver over 5". At fagudvalget finder det sandsynligt, at andre patienter, end de der ligger inde for EMA's indikation, kan få glæde af behandlingen, samtidig med den meget store usikkerhed, der reelt er ift. estimering af patientpopulationen, vurderer Amgros, at der vil være en stor sandsynlighed for at de reelle antal patienter, der igangsættes behandling, kan variere betydeligt ift. de 600 patienter estimeret af ansøger. På baggrund af denne usikkerhed har Amgros valgt at beregne de potentielle budgetkonsekvenser ved forskelligt antal egnede patienter. Resultaterne er illustreret i tabellen nedenfor. I alle scenarier antages det at markedsoptaget i år 1 vil være 1/3 af det samlede antal egnede patienter. I år 2 antages 2/3 markedsoptag og i år 3 (og i årene fremover) antages et fuldt markedsoptag. Det samlede patientantal antages konstant henover perioden. De præsenterede scenarier varieres med +/- 400 patienter ift. basecaseanalysen med 600 egnede patienter.

Tabel 8: Scenarioanalyse af budgetkonsekvenser (udiskonterede) ved forskellige antagelser om egnede patientpopulation, kr.

Antal egnede patienter	År 1, 1/3 markedsoptag	År 2, 2/3 markedsoptag	År 3, fuldt markedsoptag
200	12.964.133	25.770.200	38.576.267
300	19.446.200	38.655.300	57.864.400
400	25.928.267	51.540.400	77.152.533
500	32.410.333	64.425.500	96.440.667
<b>600 (base case)</b>	<b>38.892.400</b>	<b>77.310.600</b>	<b>115.728.800</b>
700	45.374.467	90.195.700	135.016.933
800	51.856.533	103.080.800	154.305.067
900	58.338.600	115.965.900	173.593.200
1000	64.820.667	128.851.000	192.881.333

Ved et højt patientantal på 1.000 egnede patienter vil budgetkonsekvenserne år 1 være på ca. 65 mio. kr. I år 2 vil de være på ca. 129 mio. kr. og i år ved fuldt markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være på ca. 193 mio. kr.

Ved et lavt antal egnede patienter på fx 400 patienter vil budgetkonsekvenserne i år 1 være på ca. 26 mio. kr. I år 2 vil de være på ca. 52 mio. kr. og i år ved fuldt markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være på ca. 77 mio. kr.



## 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. Nuværende og fremtidige rabatter på ocrelizumab, vil derfor have en stor betydning for de samlede behandlingsomkostninger og budgetkonsekvenserne.

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.

Resultaterne af analyserne af meromkostninger og budgetkonsekvenser inkluderer ikke eventuelle sparede omkostninger som følge af langsommere progression til højere EDSS stadier, med dertilhørende højere bagvedliggende omkostninger til behandling og pleje. Ansøger har ikke medsendt en analyse, der afdækker disse forhold, hvorfor Amgros heller ikke har behandlet disse omkostninger. Amgros vurderer dog, at den mindre forskel i progressionen som rapporten om klinisk merværdi finder, sandsynligvis ikke vil afspejle sig i meget store sparede omkostninger.

# REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af primær progressiv multipel sklerose. 2017;1–13.
2. 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
3. Scleroseforeningen. Undersøgelse om progressiv sclerose - patienters og behandleres perspektiver. 2017;



Til Medicinrådet

Roche har ingen kommentarer til kategoriseringen af ocrelizumab til PPMS.

Vi har nedenstående kommentarer til vurderingsrapporten vedrørende afsnit 6 samt alvorlige uønskede hændelser, frafald pga. bivirkninger, 25 fods gangtest og overekstremitetsfunktion.

### Afsnit 6 - Metode:

Det bør for rituximab studiet nævnes, at OLYMPUS studiet er et fase II/III studie.

**Afsnit 6: Andre overvejelser - narrativ sammenligning af ocrelizumab og rituximab.** I afsnittet *Narrativ sammenligning og fagudvalgets konklusion* står: '**Fagudvalget finder derfor, at der ud fra de vurderede data ikke er evidens for, at rituximab er mindre effektivt end ocrelizumab.**' Denne formulering finder Roche besynderlig, da den ikke falder inden for de termer, som Medicinrådet normalt anvender og beskriver i Metodehåndbogen. Roche mener derfor, at den rette kategorisering for sammenligningen mellem ocrelizumab og rituximab bør være: **Kategori 6: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med anden behandling (effektforskel som ikke kan kvantificeres, fordi det videnskabelige datagrundlag ikke tillader dette).**

### Mht. alvorlige uønskede hændelser:

I rapporten s 11 står: '20,4 % af patienter behandlet med ocrelizumab og 22,2 % af patienter behandlet med placebo oplevede alvorlige uønskede hændelser. Dette svarer til en absolut forskel på -1,8 [-8,2; 4,4] procentpoint, **hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint.**'

Komparator i denne vurderingsrapport er placebo, og man kan ikke forvente en forekomst af alvorlige bivirkninger, som ligger under placebo. Sætningen bør derfor omformuleres til: '**Den absolutte forskel overskrider ikke kravene til den mindste kliniske relevante forskel, idet 1,8 procentpoint færre patienter i ocrelizumab-behandling oplevede alvorlige bivirkninger.**' Denne formulering har vi erfaret er brugt i andre vurderingsrapporter, hvor komparator har været placebo, fx. vurderingsrapporten for dupilumab til moderat til svær atopisk eksem.

### Mht. frafald pga. bivirkninger:

I rapporten s 12 står: Frafald på grund af bivirkninger ved ocrelizumab og placebo er henholdsvis 4,1 % og 3,3 %. Forskellen i frafald mellem de to grupper er 0,8 [-2,0; 3,5] procentpoint og **er således ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint**. Komparator i denne vurderingsrapport er placebo, og man kan ikke forvente at færre patienter udgår af studiet pga. bivirkninger i den aktive behandlingsgruppe end placebo. Sætningen bør derfor omformuleres til: **'Den absolutte forskel overskrider ikke kravene til den mindste kliniske relevante forskel, idet kun 0,8 procentpoint flere patienter i ocrelizumab-behandling udgik af studiet pga. bivirkninger.'**

### 25 fods gangtest:

Fagudvalget har ønsket at vurdere andelen af patienter uden  $\geq 20$  % forværring i 25 fods gangtest. I studiet er kun rapporteret andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i 25 fods gangtest. I ansøgningen har vi valgt at angive andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i 25 fods gangtest fra studiet, samt beregnet andelen af patienter uden  $\geq 20$  % forværring i 25 fods gangtest ud fra andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i 25 fods gangtest. Når man laver denne beregning (antal patienter i studiet minus andelen af patienter med forværring) antager man, at alle patienter, incl. eventuelle patienter, som er udgået af studiet, ikke har haft forværring. I vurderingsrapporten står der: 'I sin vurdering af dette effektmål gør fagudvalget opmærksom på EPARen for ocrelizumab, der nævner, at der kan være en overvurdering af effekten på dette effektmål på baggrund af den førnævnte antagelse om frafaldne patienter [9].' Dette er faktisk forkert. I EPARen for ocrelizumab står, at der kan være en overvurdering af effekten på dette effektmål, men ikke med den anførte begrundelse. Dette er en antagelse, som vi i Roche Danmark har været nødt til at tage, for at kunne tilpasse effektmålet Medicinrådets ønske. Vi forstår derfor ikke, hvorfor man i vurderingsrapporten ikke har anvendt andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i 25 fods gangtest til at besvare dette effektmål i stedet for at anvende den ene til den absolutte værdi og den anden til den relative beregning.

Endelig står der for effektmålet: 'Bemærk at denne er udregnet for patienter med forværring, hvorfor væsentlighedskriterierne for negative effektmål anvendes.'

Dette er for os uforståeligt med reference til den gældende metodehåndbog og ikke en hensigtsmæssigt formulering uden en forklarende tekst.

### Overekstremitetsfunktion: "9 Hole Peg Test":

Fagudvalget har ønsket at vurdere andelen af patienter uden  $\geq 20$  % forværring i overekstremitetsfunktion. I studiet er kun rapporteret andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i

overekstremitetsfunktion

. I ansøgningen har vi valgt at angive andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i overekstremitetsfunktion fra studiet, samt beregnet andelen af patienter uden  $\geq 20$  % forværring i overekstremitetsfunktion ud fra andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i overekstremitetsfunktion.

Når man laver denne beregning (antal patienter i studiet minus andelen af patienter med forværring) antager man, at alle patienter, incl. eventuelle patienter, som er udgået af studiet, ikke har haft forværring. I vurderingsrapporten står der: 'I sin vurdering af dette effektmål gør fagudvalget opmærksom på EPARen for ocrelizumab, der nævner, at der kan være en overvurdering af effekten på dette effektmål på baggrund af den førnævnte antagelse om frafaldne patienter [9].' Dette er faktisk forkert. I EPARen for ocrelizumab står, at der kan være en overvurdering af effekten på dette effektmål, men ikke med den anførte begrundelse. Dette er en antagelse, som vi i Roche Danmark har været nødt til at tage, for at kunne tilpasse effektmålet Medicinrådets ønske. Vi forstår derfor ikke, hvorfor man i vurderingsrapporten ikke har anvendt andelen af patienter med  $\geq 20$  % forværring i

overekstremitetsfunktion

til at besvare dette effektmål i stedet for at anvende den ene til den absolutte værdi og den anden til den relative beregning.

Endelig står der for effektmålet: 'Bemærk at denne er udregnet for patienter med forværring, hvorfor væsentlighedskriterierne for negative effektmål anvendes.'

Dette er for os uforståeligt med reference til den gældende metodehåndbog og ikke en hensigtsmæssigt formulering uden en forklarende tekst.

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til behandling af primær progressiv multipel sklerose

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC-kode	L04AA36
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD20, som findes på overfladen af B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
EMA-indikation	Ocrevus er indikeret til behandling af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, graden af handicap samt radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.
Godkendelsesdato	03.04.2018
Offentliggørelsesdato	03.04.2018
Dokumentnummer	17162
Versionsnummer	1.1
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalg	Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe kan ses i bilag 1.

## Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at ocrelizumab til PPMS giver **en lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

### Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

### Om Medicinerådet:

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

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

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

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



## Forkortelser

9HPT	<i>9 Hole Peg Test</i>
ARR:	Absolut Risiko Reduktion
CDP:	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CI:	<i>Confidence Interval</i>
DMT:	<i>Disease Modifying Therapies</i>
EDSS:	<i>EDSS Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
i.v.:	intravenøst
MCS:	<i>Mental Component Score</i> fra SF-36
MFIS:	<i>Modified Faigue Impact Scale</i>
MR:	Magnetisk Ressonans (scanning)
MS:	Multipel Sklerose
MSFC:	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
PASAT:	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PCS:	<i>Physical Component Score</i>
PML:	Progressiv Multifokal Leukoencephalopati
PPMS:	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RMS:	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS:	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
SAE:	Serious Adverse Event
s.c:	subcutan injection
SD:	Standard Deviation

SDMT: *Symbol Digit Modality Test*

SPMS: Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

## Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
3	Metode .....	7
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling .....	8
6	Klinisk merværdi .....	9
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo? .....	9
6.1.1	Gennemgang af studier .....	9
6.1.2	Resultater vedr. og vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab sammenlignet med placebo .....	10
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	16
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1 .....	16
7	Andre overvejelser – narrativ sammenligning af ocrelizumab og rituximab .....	17
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	19
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	19
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	19
11	Referencer .....	20
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	21
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	22
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	22
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab ....	23

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til placebo.

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

## 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 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 ca. 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 [1,2]. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnostidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder [3]. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer [3].

### *Nuværende behandling*

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTs)), som indtil nu kun er dokumenteret effektive ved attackvis sygdom.

Der er endnu ingen DMTs som er godkendt til behandling af PPMS. Standardbehandling af disse patienter er derfor udelukkende symptomatisk. Adskillige lægemidler har været afprøvet klinisk på patienter med PPMS, heriblandt glatimeracetat, rituximab, interferon-beta og fingolimod. Ingen er dog på den baggrund godkendt til indikationen. Studieresultaterne kan måske delvist tilskrives sub-optimale studiedesign [4], se også afsnit 7.

## Ocrelizumab

Ocrelizumab er et syntetisk immunmodulerende middel, nærmere betegnet et humaniseret monoklonalt antistof mod CD20, som findes på overfladen af B-lymfocytter. Binding af ocrelizumab til cellernes overflade medfører lysering af disse og dermed deplektion af B-lymfocytter.

Den initiale dosis er på 300 mg som gives intravenøst (i.v.), efterfulgt af en yderligere dosis på 300 mg to uger senere. Følgende doser gives som en enkeltdosis på 600 mg 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 Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet, og ansøgningen betragtet som modtaget den 7. februar 2018. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet 18. december 2017.

Omkring besvarelsen af narrativ sammenligning med andre afprøvede lægemidler, se afsnit 7 for beskrivelse af metode og proces.

## 4 Litteratursøgning

Ansøger har d. 18. januar 2018 gennemført en systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende primær progressiv multipel sklerose og ocrelizumab. Medicinrådet vurderer, at søgningen (se ansøgningens appendiks 8.1-8.3) har været i overensstemmelse med protokollen.

Ansøger identificerede via søgningen én publikation, som indgår i vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandlingen af primær progressiv multipel sklerose: **ORATORIO (ocrelizumab mod placebo)** [5]

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

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

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

## 5 Databehandling

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger. Hvor der er uoverensstemmelser mellem den publicerede artikel og EPARen angiver ansøger data fra sidstnævnte. Ansøger beskriver de statistiske analyser således i den endelige ansøgning:

”Alle effekt endpoints analyseredes på intention-to-treat populationen. Tid til vedvarende sygdomsforværring analyseredes med anvendelsen af en tosidet log rank test for differencer mellem ocrelizumabgruppen og placebogruppen, der var stratificeret efter region (USA vs. resten af verden) og alder ( $\leq 45$  vs.  $>45$  år) ved baseline. Cox regression anvendtes til estimering af hazard ratios. Sample size var baseret på en estimeret rate af 12-ugers vedvarende sygdomsforværring på 0,30 i ocrelizumabgruppen og 0,43 i placebogruppen over en periode på 2 år (HR 0,64). Med en 2:1 ratio for randomisering mellem ocrelizumabgruppen og placebogruppen med en tosidet log-rank test, beregnedes det, at en total stikprøvestørrelse på 630 patienter ville give 80 % statistisk styrke til at opretholde en type I fejl rate på 0,01, under antagelse af en dropout rate på ca. 20 %.

For det primære og første sekundære effektmål blev patienter med manglende data for EDSS score ved baseline ekskluderet fra analysen, og patienter med en initial sygdomsforværring i løbet af den blinde behandlingsperiode, som ophørte med ocrelizumab eller placebo tidligt og ikke havde et senere besøg med en bekræftende måling af EDSS score, antoges at have vedvarende sygdomsforværring.

(...)

Der udførtes hierarkisk test for hvert sekundært effektmål.

Data for 25 fods gangtest og volumen af læsioner på T2-vægtede skanninger er ofte ikke normalfordelt, med potentielt ekstreme outlier værdier. Derfor blev anvendelsen af ANCOVA-metode præspecificeret for at kunne gennemføre en robust hypotesetestning. Manglende værdier blev imputeret ved hjælp af last-observation-carried-forward-metoden. For at give estimater på den forventede ændring fra baseline og behandlingseffekt, anvendtes en mixed-effect model repeated measure (MMRM) tilgang, som var baseret på log-transformerede data. Log-transformering forudsås at normalisere data på basis af fase III studier i RMS og fra vurdering af fordelingen af 25-fods gangtest og volumen af T2-vægtede læsioner i de blinde data fra ORATORIO.

Safety analyse var baseret på alle tilgængelig safety data registreret fra den første infusion til studiets kliniske cut-off dato, herunder safety opfølgende data for patienter som trak sig ud af studiet før tid.”

Hvor der er uoverensstemmelser mellem den publicerede artikel og EPARen, er data fra sidstnævnte præsenteret.

## Vurdering af datagrundlag

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

Der er ikke indleveret data vedrørende kognitiv funktion målt med instrumentet *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) men i stedet data fra *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS).

For livskvalitet og MFIS er der ikke rapporteret resultater fra den samlede patientpopulation.

For 25 fods gangtest og overekstremitetsfunktion gøres antagelsen, at patienter, som udgår fra studiet, IKKE har haft sygdomsprogression.

EMAs EPAR beskriver adskillige usikkerheder omkring overholdelse af studieprotokollen [6]. Dette er ikke medtaget i vurderingen af evidensens kvalitet, da det er usikkert hvordan disse overtrædelser påvirker de enkelte effektmål.

## Klinisk merværdi

### 5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo?

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab til patienter med PPMS giver **en lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

#### 5.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

ORATORIO (NCT01194570): ORATORIO er et fase III, randomiseret parallelgruppe dobbeltblindet, placebokontrolleret studie publiceret i 2017. 732 patienter blev randomiseret 2:1 til 600 mg ocrelizumab eller placebo og analyseret via intention-to-treat princippet efter en median follow-up på 2,8-2,9 år [5].

Følgende endepunkter indgår i studiet og ligger til grund for Medicinrådets vurdering af ocrelizumabs kliniske merværdi:

Primære effektmål:

- Tid til vedvarende sygdomsforværring (øgning i EDSS-score, som var vedvarende i mindst 12 uger fra baseline til uge 120)

Sekundære effektmål publiceret fra ORATORIO:

- Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)
- Frafald på grund af bivirkninger
- Ændring i 25-fods gangtest fra baseline til uge 120
- Ændring i tiden for at gennemføre en 9-hole peg test der afspejler overekstremitetsfunktion
- Ændring i Short Form-36 Version 2 (SF-36 v2) *Physical Component Summary* (PCS) Score fra baseline til uge 120

Herudover er følgende *data on file* fra ORATORIO-studiet medsendt som en del af den endelige ansøgning:

- Data vedrørende kognitiv funktion målt med MFIS kognitiv subskala
- Ændring i Short Form-36 Version 2 (SF-36 v2) *Men*
- *tal Component Score* (MCS) Score fra baseline til uge 120

### Population

I tabellen herunder fremgår patientkarakteristika for Intention to Treat (ITT) populationen.

	<b>Interventionsgruppe (n=488)</b>	<b>Kontrolgruppe (n=244)</b>
Gennemsnitlig sygdomsvarighed siden MS-debut (år)	6,7±4,0	6,1±3,6
Gennemsnitlig tid siden PPMS-diagnose (år)	2,9±3,2	2,8±3,3
Gennemsnitlig EDSS score	4,7±1,2	4,7±1,2
Ingen tidligere behandling med DMT (%)	433 (88,7)	214 (87,7)

Følgende population er i protokollen defineret som relevant for sammenligningen:

Voksne med PPMS. Sygdomsvarighed på max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og sygdomsvarighed på max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6,5. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er svarende til den generelle population af yngre primær progressive MS patienter i Danmark.

### 5.1.2 Resultater vedr. og vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab sammenlignet med placebo

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

#### *Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 12 uger (kritisk)*

For vedvarende sygdomsforværring oplevede 30,2 % af patienter behandlet med ocrelizumab og 34,0 % af patienter, som modtog placebo, en sygdomsforværring bekræftet efter 12 uger (CDP-12). Den absolutte forskel ved ocrelizumab er dermed 3,8 [-11,0; 3,3] procentpoint, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Den tilsvarende hazard ratio (HR) på 0,76 [0,59; 0,98] indikerer en lille, men bedre effekt af ocrelizumab end placebo.



Tabel 1. Vurdering af klinisk merværdi: Vedvarende sygdomsforværring (CPD-12) – kritisk effektmål			
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	10 procentpoint	-3,8 [-11,0; 3,3] procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko $\geq$ 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	Lille merværdi	< 1,00	HR 0,76 [0,59; 0,98]
	Ingen merværdi	> 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	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.			

Her er altså forskel mellem den kliniske merværdi, der opnås ved at vurdere den absolutte forskel (ingen klinisk merværdi, da punktestimatet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel) og den merværdi (lille) der opnås ved at vurdere HR. Fagudvalget lægger i dette tilfælde mest vægt på HR, da denne fremfor den absolutte forskel afspejler at sygdomsudviklingen forsinkes indenfor den angivne tidshorisont (i dette tilfælde to år). For en fremadskridende sygdom som PPMS vurderes dette at være yderst relevant for patienterne. Fagudvalget mener derfor ocrelizumab har en **lille klinisk merværdi** på dette effektmål.

#### Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

20,4 % af patienter behandlet med ocrelizumab og 22,2 % af patienter behandlet med placebo oplevede alvorlige uønskede hændelser. Dette svarer til en absolut forskel på -1,8 [-8,2; 4,4] procentpoint, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint. Den relative risiko på 0,92 [0,69; 1,25] identificerer heller ingen merværdi ved ocrelizumab behandling sammenlignet med placebo.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – kritisk effektmål			
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	3 procentpoint	-1,8 [-8,2; 4,4] procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko $\geq$ 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	> 1,00	RR 0,92 [0,69; 1,25]
	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.			

Fagudvalget bemærker, at EPAR'en fremhæver en måske forøget risiko for brystkræft ved ocrelizumab [6], men vurderer ikke at incidensen er stor nok til en generel bekymring på baggrund af de tilgængelige data.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel vurderer fagudvalget dermed, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo i forhold til effektmålet alvorlige uønskede hændelser.

#### Frafald pga. bivirkninger (vigtig)

Frafald på grund af bivirkninger ved ocrelizumab og placebo er henholdsvis 4,1 % og 3,3 %. Forskellen i frafald mellem de to grupper er 0,8 [-2,0; 3,5] procentpoint og er således ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Den relative risiko er 1,24 [0,58; 3,38], hvilket ligeledes svarer til ingen klinisk merværdi af ocrelizumab vs. placebo.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: frafald pga. bivirkninger – vigtigt effektmål			
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	5 procentpoint	0,8 [-2,0; 3,5] procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko $\geq$ 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	> 1,00	RR 1,24 [0,58; 3,38]
	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 vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo i forhold til effektmålet frafald pga. bivirkninger. Ved gennemgang af de konkrete bivirkninger i studiet bemærker fagudvalget, at bivirkningsprofilen for ocrelizumab ikke adskiller sig væsentlig fra bivirkningsprofilen for placebo.

#### 25 fods gangtest (vigtig)

Fagudvalget har ønsket at vurdere effekten af ocrelizumab målt ved en funktionel test, 25 fods gangtests. Protokollen specificerer, at fagudvalget ønsker effekten opgjort som andelen af patienter uden 20 % forværring. Ansøger har data for 25 fods gangtests som andelen af patienter *med*  $\geq$  20 % forværring bekræftet over 12 uger og omregnet dette til andelen af patienter *uden*  $\geq$  20 % forværring under antagelse af, at patienter, der er udgået af studiet, ikke har haft  $\geq$  20 % forværring i gangtesten. Under denne antagelse har 51,2 % [46,7-55,7] patienter behandlet med ocrelizumab og 40,6 % [34,4-46,7] patienter, som modtog placebo, været uden en forværring på  $\geq$  20 % i 25 fods gangtests bekræftet over 12 uger. Dette svarer til en absolut forskel på 10,6 procentpoint, hvilket umiddelbart indikerer en klinisk merværdi ved ocrelizumab sammenlignet med placebo.

Hazard ratioen på 0,75 [0,61-0,92] peger på en lille merværdi af ocrelizumab-behandlingen over for placebo. Bemærk at denne er udregnet for patienter *med* forværring, hvorfor væsentlighedskriterierne for negative effektmål anvendes.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: 25 fods gangtest – vigtigt effektmål		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	10,6 (3,1-18,2] procentpoint Konfidensintervallet er angivet fra tabel A3a
Relative forskelle (de relative forskelle for negative effektmål anvendes)	Stor merværdi	< 0,75 og risiko $\geq$ 5 %
	Vigtig merværdi	< 0,90
	Lille merværdi	< 1,00
	Ingen merværdi	> 1,00
	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 vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en **lille klinisk merværdi** på dette effektmål.

*Overekstremitetsfunktion: "9 Hole Peg Test" (vigtig)*

Fagudvalget har ønsket at vurdere effekten af ocrelizumab på overekstremitetsfunktion målt ved "9 Hole Peg Test" (9-HPT). Protokollen specificerer, at fagudvalget ønsker effekten opgjort som andelen af patienter uden 20 % forværring. Ansøger har data for 9-HPT som andelen af patienter *med*  $\geq$  20 % forværring bekræftet over 12 uger og omregnet dette til andelen af patienter *uden*  $\geq$  20 % forværring under antagelse af, at patienter, der er udgået af studiet, ikke har haft  $\geq$  20 % forværring i 9-HPT. Under denne antagelse har 83,0 % [79,7-86,3] patienter behandlet med ocrelizumab og 73,0 % [67,2-78,3] patienter, som modtog placebo, været uden en forværring på  $\geq$  20 % i 9-HPT bekræftet over 12 uger. Dette svarer til en absolut forskel på 10,0 [3,7-16,4] procentpoint, hvilket umiddelbart indikerer en klinisk merværdi ved ocrelizumab sammenlignet med placebo.

HR 0,56 [0,41-0,78] falder indenfor væsentlighedskriteriernes definition af en vigtig merværdi af ocrelizumab. Bemærk at denne er udregnet for patienter *med* forværring, hvorfor væsentlighedskriterierne for negative effektmål anvendes.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Overekstremitetsfunktion via 9-HPT – vigtigt effektmål		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	10,0 [3,7-16,4] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko $\geq$ 5 %
	Vigtig merværdi	< 0,90
	Lille merværdi	< 1,00
	Ingen merværdi	> 1,00
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Meget lav	
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede 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 vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en **lille klinisk merværdi** på dette effektmål

*Kognitiv funktion: Symbol Digit Modality Test (vigtig)*

Fagudvalget har ønsket at vurdere effekten af ocrelizumab på kognitiv funktion målt ved Symbol Digit Modality Test (SDMT). Protokollen specificerer, at fagudvalget ønsker effekten opgjort som andelen af patienter uden 10 % forværring. Ansøger har leveret data målt ved MFIS kognitiv subskala, som viser, at ocrelizumab-gruppen oplevede en forværring på 0,432 point, mens placebo-gruppen oplevede en forværring på 1,880 point. Den absolutte forskel er dermed -1,45 [-2,82; -0,08] til fordel for ocrelizumab sammenlignet med placebo. På dette effektmål indgik ikke data fra den samlede patientpopulation, men fra 281 patienter som fik ocrelizumab og 127 patienter i placebo-gruppen.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Kognitiv funktion via SDMT – vigtigt effektmål		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	<b>Forskel mellem grupperne på MFIS kognitiv fatigue subskala</b> -1,45 [-2,82; -0,08] point
Evidensens kvalitet	Meget lav	
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.		

Fagudvalget vurderer, at MFIS (kognitiv subskala) ikke måler decideret kognitiv funktion, men snarere er at betragte som et livskvalitetsmål. Eftersom ansøgers data ikke i tilstrækkelig grad vedrører det ønskede effektmål, vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en ikke-dokumenterbar merværdi hvad angår kognitiv funktion.

### Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget har ønsket at vurdere ocrelizumabs effekt på livskvalitet målt ved det sygdomsspecifikke og validerede instrument, MSQOL-54. MSQOL-54 bygger på det generiske SF-36, som ansøger har leveret data på. Ansøgers data fra SF36 er desuden delt op på Physical Component Score (PCS) og Mental Component Score (MCS), hvoraf PCS-data stammer fra den publicerede artikel, mens MCS er data on file fra ORATORIO. På dette effektmål indgik ikke data fra den samlede patientpopulation, men fra 292 patienter som fik ocrelizumab og 128 patienter fra placebogruppen. Dette indgår i vurderingen af evidensens kvalitet (se GRADE profil i 12.2)

Protokollen specificerer, at fagudvalget vil vurdere den absolutte effekt på baggrund af en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD) på MSQOL-54, som ofte anvendes [7,8]. Ansøger har argumenteret for, at 5 point ændring i livskvalitet på hver subskala stort set svarer til 0,5 SD og er den hyppigst anvendte tærskelværdi for MS. Fagudvalget har accepteret dette argument i den konkrete vurdering.

For SF-36 PCS viser ansøgers data, at ocrelizumab-gruppen oplevede en forværring af livskvalitet på -0,73 [-1,7; 0,19], mens placebogruppen oplevede en forværring på -1,11 [-2,39; 0,18]. Dette svarer til en absolut forskel på 0,38 [-1,41; 1,80]. For SF-36 MCS viser ansøgers data, at ocrelizumab-gruppen oplevede en forbedring af livskvalitet på 1,65 [0,41; 2,88] i modsætning til en forværring på -1,67 [-3,39; 0,043] i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 3,32 [1,41; 5,22]. Begge estimer angiver en forskel, som er mindre end den foreslåede mindste klinisk relevante forskel på 5 point.

I henhold til Medicinrådet metodehåndbog benyttes kun absolutte og ikke relative forskelle til vurdering af livskvalitet.

<b>Tabel 7A. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (SF-36 Physical Component Score) – vigtigt effektmål</b>		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 point	0,38 [-1,41; 1,80] point
Evidensens kvalitet	Lav	
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.		

<b>Tabel 7B. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (SF-36 Mental Component Score) – vigtigt effektmål</b>		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 point	3,32 [1,41; 5,22] point
Evidensens kvalitet	Lav	
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.		

Fagudvalget finder, at de angivne forskelle i livskvalitet mellem de to grupper reflekterer til **en klinisk merværdi** på effektmålet livskvalitet mellem ocrelizumab og placebo. Denne kliniske merværdi kan ikke umiddelbart kategoriseres, men indgår i den samlede vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Dette er det laveste evidensniveau for et kritisk effektmål, nemlig "alvorlige uønskede hændelser", mens evidensniveauet var lavt for sygdomsprogression.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet fremgår af bilag 2. Evidensens kvalitet er nedgraderet for "inconsistency" for alle effektmål, da der kun eksisterer et relativt lille studie. Desuden er evidensens kvalitet nedgraderet et eller to niveauer for "imprecision" for alle effektmål, grundet konfidensintervallernes bredde. Effektmålet kognitiv funktion er nedgraderet for "indirectness", da data repræsenterer et andet effektmål end det ønskede. Desuden er der for gangtest og overekstremitetsfunktion nedgraderet for "risk of bias" grundet antagelsen om, at patienter, der forlader studiet, ikke har progression. Endelig er der nedgraderet på "risk of bias" for livskvalitet, da der ikke var fuldstændige data på alle patienter.

### 5.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Medicinerådet vurderer, at ocrelizumab til PPMS giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

I sin samlede vurdering lægger fagudvalget vægt på, at ocrelizumab tilsyneladende viser en lille forskel i forhold til placebo på det kritiske effektmål sygdomsprogression, når HR og ikke den absolutte forskel mellem grupperne vurderes. Det samlede billede når de funktionelle effektmål vurderes, peger også i retning af en lille klinisk merværdi af ocrelizumab. Desuden finder fagudvalget at der er en merværdi, som ikke lader sig kategorisere, på livskvalitet. Selvom de dokumenterede effekter er relativt små og er baseret på et meget lavt evidensniveau, konkluderer fagudvalget, at ocrelizumabs bivirkningsprofil stort set er tilsvarende placebo, hvilket taler til fordel for ocrelizumab i mangel af alternative behandlingsmuligheder for patienter med primær progressiv MS.

Fagudvalget har noteret, at der i EMAs vurdering omtales mange "major protocol deviations" i 68 patienter, og at en analyse af effekten foretaget efter eksklusion af disse patienter ikke opnår statistisk signifikans [6]. Fagudvalget gør dog opmærksom på, at alvorligheden af "major protocol deviations" kan variere, hvorfor fagudvalget samlet set har tiltro til de præsenterede effekter af ocrelizumab og EMAs beslutning om at godkende ocrelizumab til indikationen PPMS.

## 6 Andre overvejelser – narrativ sammenligning af ocrelizumab og rituximab

### Formål med dette afsnit og proces

I protokollen blev en narrativ sammenligning med andre lægemidler der har været afprøvet til PPMS ønsket med følgende begrundelse:

”Der findes på nuværende tidspunkt ingen godkendte DMTs til PPMS, hvorfor komparator er placebo. Imidlertid har en række lægemidler været klinisk afprøvet til denne indikation. Fagudvalget ønsker, at den endelige ansøgning suppleres med en beskrivelse af andre afprøvede lægemidler og en kort narrativ sammenligning med fokus på merværdien af ocrelizumab i forhold til andre afprøvede DMTs. Fagudvalget forventer, denne sammenligning som minimum indeholder information om glatimeracetat, fingolimod, interferon-beta og rituximab.”

Ansøger ønskede ikke at besvare dette punkt i protokollen, men henvisning til godkendelsesstatus for disse lægemidler. I en e-mail dateret 16. januar 2018 skrev ansøger:

”I Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til PPMS ønsker fagudvalget i afsnit 6 en sammenligning af effekten af ocrelizumab i forhold til fire andre lægemidler.

Roche har nærlæst afsnittet og kan konstatere, at de fire nævnte lægemidler ikke har indikation til behandling af PPMS, hvorfor vi har valgt ikke at gå videre med en sammenligning med disse lægemidler. Dette vil vi tillige skrive i den endelige ansøgning.”

På Rådsmødet 7. februar 2018 blev protokollen drøftet, og Medicinrådet besluttede, at der især var interesse for en narrativ sammenligning med rituximab, som sekretariatet og fagudvalget blev bedt om at udarbejde. Dette lægemiddel betragtes som mest relevant, da virkningsmekanismen i høj grad ligner ocrelizumabs. Begge er monoklonale antistoffer mod CD20, som findes på overfladen af B-lymfocytter, men hvor rituximab er et kimært antistof, er ocrelizumab humaniseret.

### Metode

Denne narrative analyse benytter data fra to publicerede studier. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, men udvalgt det studie af ocrelizumab, som den endelige ansøgning er baseret på, og et studie af rituximab der blev identificeret ud fra sekundære publikationer og fagudvalgets kendskab til dette. Disse to studier er benyttet, da de har sammenlignelige design. Fagudvalget har også kendskab til en stor mængde observationelle studier af rituximab, men disse data er ikke inddraget her, da der ikke findes tilsvarende studier af ocrelizumab.

Studiet af rituximab til PPMS er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret multicenter studie, som blev publiceret i 2009 [9]. Studiet af ocrelizumab er et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret multicenter studie, som blev publiceret i 2017 [5].

I studiet vedr. ocrelizumab, som vurderingen af klinisk merværdi er baseret på, er det primære endepunkt ”confirmed disability progression” (CDP), hvilket defineres som en sygdomsprogression på den såkaldte EDSS skala, der vedvarer i minimum 12 uger. Der indgår 732 patienter i studiet, som randomiseres 2:1 til ocrelizumab eller placebo. Studiet af rituximab havde samme primære endepunkt, der indgik 439 patienter randomiseret 2:1 til rituximab eller placebo,

I vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab vs placebo er resultaterne fra EPAR'en og ikke fra publikationen vedr. ocrelizumab benyttet, da disse ifølge ansøger er mest aktuelle. Da der ikke forefindes en EPAR for rituximab til PPMS indikationen, benyttes data fra den publicerede artikel her.

## Resultater

Tabel 8	Ocrelizumab (244)	Rituximab (147)
Gennemsnitlig alder i år $\pm$ SD	44,4 $\pm$ 8,3	49,6 $\pm$ 8,7
Køn (% kvinder)	50,8	55,1
Gennemsnitlig sygdomsvarighed siden MS-debut (år)	6,1 $\pm$ 3,6	9,0 $\pm$ 6,8
Gennemsnitlig tid siden PPMS-diagnose (år)	2,8 $\pm$ 3,3	3,8 $\pm$ 4,2
Gennemsnitlig EDDS score	4,7 $\pm$ 1,2	4,7 $\pm$ 1,4
Ingen tidligere behandling med DMT (%)	214 (87,7)	96 (65,3)

Tabel 8 viser karakteristika for placebogrupeerne ved baseline i de to studier.

I studiet vedr. ocrelizumab oplevede 34,0 % af patienterne i placebogruppen CDP (kritisk effektmål i protokollen), mens det tilsvarende tal er 30,2 % af patienterne som fik ocrelizumab. HR for dette effektmål var statistik signifikant med en p-værdi på 0,03, mens konfidensintervallet for den absolutte forskel overlapper 0 (se afsnit 6.1.2).

I studiet af rituximab var de tilsvarende andele af patienter med CDP henholdsvis 38,5 % og 30,2 % for placebo hhv. rituximab [9]. Denne forskel var ikke statistisk signifikant, med en p-værdi på 0,14.

Hvad angår alvorlige uønskede hændelser (kritisk effektmål i protokollen) optrådte sådanne hos 16,1 % af patienterne behandlet med rituximab og 13,6 % af patienterne behandlet med placebo. De tilsvarende tal var 20,4 % for patienter behandlet med ocrelizumab og 22,2 % i placebogruppen.

Hvad angår de effektmål, som i protokollen blev betragtet som vigtige, indeholder artiklen vedrørende rituximab ikke data til at belyse disse. 25 fods gangtest er målt i studiet, men rapporteret som ændring i forhold til baseline og ikke patienter med en 20 % forværring. Der er data for frafald, men ikke frafald grundet bivirkninger.

## Narrativ sammenligning og fagudvalgets konklusion

Når de to studier sammenlignes er en overordnet forskel, at der indgik flere patienter i studiet af ocrelizumab, som dermed har større statistisk styrke. Baseline karakteristika for patienterne er forholdsvis sammenlignelige, dog var patienterne i studiet af rituximab lidt ældre, flere var kvinder, patienterne havde længere sygdoms-varighed siden debutsymptomer, og lidt færre var ikke tidligere behandlet med DMT.

Hvad angår effekt og sikkerhed af lægemidlerne, er der i den narrative analyse ikke væsentlige forskelle. Den manglende statistiske signifikans for rituximab kan skyldes, at studiet ikke havde statistisk styrke til at demonstrere en evt. forskel. Derudover danner data ikke et fuldstændigt grundlag for en sammenligning og er ikke behandlet systematisk, men derimod narrativt. Fagudvalget finder derfor, at der ud fra de vurderede data ikke er evidens for, at rituximab er mindre effektivt end ocrelizumab. Fagudvalgets ønske er, at effekten af rituximab til PPMS bliver undersøgt i kliniske studier.



## Overvejelser om subgrupper

Fagudvalget finder fortsat, at grænserne for sygdomsvarighed og EDSS score defineret i EMA's indikation er arbitrære og at det ikke er udelukket, at patienter med højere EDSS score eller længere sygdomsvarighed kan få gavn af behandlingen. Fagudvalget finder det desuden ulogisk, at patienter med en sygdomsvarighed på over 10 år og en EDSS score under 5, først kan blive behandlet, når EDSS score bliver over 5.

Fagudvalget forventer herudover, at patienter med tydelig progression og inflammatorisk aktivitet kan forventes at have størst gavn af behandling med ocrelizumab. Subgruppen er dog svær at afgrænse i klinisk praksis.

## 7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab til PPMS giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab til PPMS giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen godkendte lægemidler til indikationen PPMS, og der findes ingen nuværende behandlingsvejledning.

## 10 Referencer

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [internet]. 2010;9(5):520–32. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
2. 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/>
3. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [internet]. 2007;6(10):903–12. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442207702430>
4. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
5. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [internet]. 2016;NEJMoa1606468. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468>
6. EMA. EPAR ocrelizumab. EPAR ocrelizumab. 2018. s. 1993–9.
7. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
8. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* [internet]. 2017; Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-017-0444-x>
9. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460–71.

## 11 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 Barring 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)
Patient	Danske Patienter
Patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

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

## 12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler





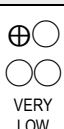
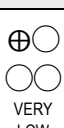
### 12.1 Cochrane Risk of Bias





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 sygdoms-forværring, 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).

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	"Randomization that was stratified according to geographic region and age was performed"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	"centrally by an independent interactive Web-response system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	"double-blind treatment"
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	"Each trial center had separate treating and examining investigators" Investigatorer "were unaware of the trial-group assignments"
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>Lav risiko for bias for sygdomsforværring, alvorlige bivirkninger og frafald pga bivirkninger. Høj risiko for bias for øvrige effektmål</li></ul>	"All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population" Bemærk forskellig vurdering for de enkelte effektmål
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	

## 12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ocrelizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vedvarende sygdomsforværring												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	147/487 (30.2%)	83/244 (34.0%)	HR 0.76 (0.59; 0.98)	3.8 [-11.0; 3.3] procentpoint	 LOW	Critical
Alvorlige uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	very serious <sup>e</sup>	none	99/486 (20.4%)	53/239 (22.2%)	RR 0.92 (0.69; 1.25)	-1.8 [-8.2; 4.4] procentpoint	 VERY LOW	Critical
Frafald pga. Bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	very serious <sup>e</sup>	none	20/488 (4.1%)	8/244 (3.3%)	RR 1.24 (0.58; 3.38)	0.8 [-2.0; 3.5] procentpoint	 VERY LOW	Important
25 fods gangtest												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious	none	250/488 (51.2%)	99/244 (40.6%)	HR 0.75 (0.61; 0.92)	10.6 [3.1; 18.2] procentpoint	 VERY LOW	Important
Overekstremitetsfunktion												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious	none	405/488 (83.0%)	178/244 (73.0%)	HR 0.56 [0.41; 0.78]	10.0 [3.7; 16.4] procentpoint	 VERY LOW	Important
Kognitiv funktion (assessed with: MFIS)												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	none	281	127	N/A	mean 1.448 lower [2.82 lower; 0.08 lower] point	 VERY LOW	Important
Livskvalitet PCS												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ocrelizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	292	128	N/A	mean <b>0.38 higher</b> [1.05 lower; 1.80 higher] point	  VERY LOW	
Livskvalitet MCS												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	Not serious	none	292	128	N/A	mean <b>3.32 higher</b> (1.41 higher; 5.22 higher) point	  LOW	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

### Explanations

a. Analysen er baseret på et enkelt studie med lille population

b. Antagelse om frafald uden forværring, jf. afsnit 6.1.2

c. Ufuldstændige data for den samlede population (281-92 af 487 for intervention; 127-8 af 244 for placebo), jf. afsnit 5

d. Andet instrument end det efterspurgte, jf. afsnit 6.1.2

e. Konfidensintervallet overlapper med 0

# Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi for Ocrevus<sup>®</sup> (ocrelizumab) til behandling af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, grad af handicap og radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet

## Indhold

1	Basis information.....	2
2	Forkortelser .....	3
3	Forord .....	4
3.1	Resumé .....	4
4	Litteratursøgning .....	4
4.1	Relevant studie .....	5
4.2	Hovedkarakteristika for det inkluderede studie.....	5
5	Det kliniske spørgsmål.....	9
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sclerose, sammenlignet med placebo? .....	9
5.1.1	Præsentation af det relevante studie.....	10
5.1.2	Resultater per studie .....	10
	MODEL: Adjusted by Geographical Region (US vs. ROW) and Age (<=45 vs. >45).....	14
5.1.3	Komparativ analyse .....	14
6	Andre overvejelser .....	14
7	Referencer .....	16
8	Appendiks .....	17
8.1	Appendiks 1: Litteratursøgning .....	17
8.2	Appendiks 2: Resultater per studie .....	22
8.3	Appendiks 3: Liste over alvorlige uønskede hændelser .....	25
8.4	Appendiks 4: Statistisk rapport .....	39

# 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 tidlig primær progressiv multipel sclerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, graden af handicap samt radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.
Other approved therapeutic indications	Ocrevus er indiceret til behandling af voksne patienter med attakvis multipel sclerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller ved radiologiske fund.



Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Følgende to præmedicineringer skal administreres inden hver Ocrevus-infusion for at mindske hyppighed og sværhedsgrad af infusionsrelaterede reaktioner: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 mg intravenøs methylprednisolon (eller tilsvarende) ca. 30 minutter inden hver Ocrevus-infusion;</li> <li>- antihistamin ca. 30-60 minutter inden hver Ocrevus-infusion;</li> </ul> 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 infusionsvæske, opløsning.
Orphan drug designation	Nej

## 2 Forkortelser

9-HPT	9-Hole Peg Test	MS	Multipel sclerose
AE	Uønsket hændelse	MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
ARR	Årlig attackrate	NNT	Number Needed to Treat
CDP	Vedvarende sygdomsforværring	OCR	Ocrelizumab
CDP-12	Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger	OR	Odds ratio
CDP-24	Vedvarende sygdomsforværring efter 24 uger	PPMS	Primær progressiv multipel sclerose
DMT	Disease Modifying Treatment	RR	Rate ratio
EMA	European Medicines Agency	RMS	Recidiverende multipel sclerose
EDSS	Expanded Disability Status Score	RRMS	Recidiverende remitterende multipel sclerose
Gd+	Gadolinium-opladende	SAE	Alvorlig uønsket hændelse
HR	Hazard ratio	SC	Subkutan
ITT	Intention-To-Treat	SC IFNβ-1A	Rebif (subkutan interferon beta-1a)
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale	SF-36 PCS/MCS	Short Form 36 Physical Component Scale/Mental Component Scale
mg	Milligram	SPMS	Sekundær progressiv multipel sclerose
MRI	Magnetic resonance imaging	ULN	Øvre grænse af normalen

## 3 Forord

Ocrelizumab (Ocrevus®) er godkendt af EMA 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 [1].

Godkendelsen af ocrelizumab til PPMS er baseret på resultater fra ORATORIO studiet [2], hvor effekten af ocrelizumab er undersøgt hos patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose sammenlignet med placebo. Resultaterne af ORATORIO er statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde. Den overordnede behandlingseffekt målt på vedvarende sygdomsforværring svarer i størrelsesorden til den effekt, man ser ved 1. linje behandlingerne til recidiverende-remitterende multipel sclerose.

Formålet med denne ansøgning er at belyse det relevante kliniske spørgsmål vedr. ocrelizumab (Ocrevus®) med henblik på, at Medicinrådet kan vurdere generel ibrugtagning af præparatet til behandling af patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose.

Den endelige ansøgning gennemgår det, for det kliniske spørgsmål, relevante studie, 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®.

### 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 kun én relevant artikel [2]. De ønskede effektmål er vurderet gennem en head-to-head sammenligning mellem ocrelizumab og placebo.

Ved gennemgang af de relevante effektmål vurderes ocrelizumab at have statistisk signifikant bedre effekt end placebo, en favorabel sikkerhedsprofil samt signifikant påvirkning af livskvalitet på flere parametre.

## 4 Litteratursøgning

Der er gennemført systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende primær progressiv multipel sclerose og ocrelizumab. Elektronisk søgning blev foretaget i MEDLINE/Pubmed samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder termer, som er beskrivende for området (multiple sclerosis; multiple sclerosis, chronic progressive; multiple sclerosis primary progressive; ppms; spms). Der er søgt på lægemidlets generiske og handelsnavn. Søgstrategien 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 8.2) i referencehåndteringsværktøj og fuldtekstreferencer blev udvalgt til gennemgang. Ved usikkerhed om hvorvidt en reference, på titel- og abstractniveau levede 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. Kun én reference blev udvalgt til fuldtekstgennemgang. Selektionen fremgår af PRISMA flow diagrammer (se appendiks 8.3).

**Dato for litteratursøgninger:** 18. januar 2018 blev søgning foretaget i MEDLINE/PubMed samt Cochrane Central.

Begrænsning i søgestrategi for MEDLINE/PubMed:

MEDLINE RCT-filter anvendt: (("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]))

## 4.1 Relevant studie

Tabel 3 – Relevante studier inkluderet i vurderingen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
<i>Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.[2]</i>	ORATORIO	NCT01194570	Marts 2011 til Juli 2015	Relevant for klinisk spørgsmål #1

## 4.2 Hovedkarakteristika for det inkluderede studie

Data er hentet fra Montalban 2017 samt EPAR og studieprotokollen.[2-4]

Tabel 4 – Karakteristika for ORATORIO studiet

Trial name	ORATORIO
NCT number	NCT01194570
Objective	At evaluere effekt og sikkerhed af ocrelizumab hos patienter med primær progressiv multipel sclerose.
Publications – title, author, journal, year	Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.
Study type and design	<p>Studiet var et fase III, randomiseret parallelgruppe dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af ocrelizumab hos patienter diagnosticeret med primær progressiv multipel sclerose.</p> <p>Patienterne blev randomiseret 2:1 til enten ocrelizumab 600 mg intravenøst (administreret som to 300 mg infusioner med 14 dages mellemrum) eller tilsvarende placebo hver 24. uge. (Administrationen af ocrelizumab i studiet er forskellig fra den af EMA godkendte dosering: 1. dosis – to 300 mg infusioner med 14 dages mellemrum. Efterfølgende doser: 600 mg infusion 1 gang hver 6. måned).</p> <p>Studiet var eventdrevet, således at den dobbeltblindede behandling blev administreret i minimum 5 doser (120 uger) indtil der i sygdomskohorten var indtruffet ca. 253 tilfælde af sygdomsforværring, som blev bekræftet i mindst 12 uger.</p> <p>Tidligt inkluderede patienter fik mere end fem dobbeltblindede doser, afhængigt af tidspunkt for inklusion og antallet af indtrufne, bekræftede tilfælde af sygdomsforværring.</p> <p>Randomiseringen, som var stratificeret efter geografisk region og alder, blev foretaget via et centralt uafhængigt interaktivt web respons system. Hvert studiecenter havde</p>

	<p>separate behandlende og undersøgende investigatorer. En uafhængig, uddannet investigator, uden kendskab til behandlingsgruppen, udførte den neurologiske undersøgelse og EDSS-scoring. EDSS-scoring og dataindsamling foretoges i realtid via et elektronisk tablet system.</p> <p>Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) analysen gennemførtes af den undersøgende investigator eller en kvalificeret substitut, som ikke var bekendt med behandlingsgruppen. MRI-skanninger analyseredes uafhængigt på et central MR-center af medarbejdere, som ikke var bekendt med behandlingsgruppen.</p>																														
Follow-up time	Den mediane varighed af studiet var 2,9 år i ocrelizumabgruppen og 2,8 år i placebogruppen.																														
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosen primær progressiv multipel sclerose (iht. de reviderede McDonald kriterier)</li> <li>• EDSS score ved screening mellem 3 til 6.5</li> <li>• Varighed af MS symptomer på &lt;10 år hos patienter med en EDSS ≤5.0 ved screening eller varighed af MS symptomer på &lt;15 år hos patienter med en EDSS &gt;5.0 ved screening</li> <li>• Seksuelt aktive kvindelige og mandlige forsøgsdeltagere i den fertile alder skulle anvende mindst to former for prævention gennem hele studiet og 48 uger efter den sidste dosis.</li> </ul> <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese med recidiverende remitterende MS, sekundær progressiv eller progressiv recidiverende MS ved screening.</li> <li>• Ude af stand til at gennemføre en MRI-skanning (kontraindikation for MRI-skanning)</li> <li>• Kendt tilstedeværelse af anden neurologisk sygdom</li> <li>• Kendt aktiv infektion eller anamnese eller tilstedeværelse af recidiverende eller kronisk infektion</li> <li>• Cancer i anamnesen, herunder solide tumorer og hæmatologiske maligniteter (undtagen basal celle karcinom i huden, in situ plamocellulær karcinomer i huden samt in situ karcinomer i cervix, som var fjernet)</li> <li>• Tidligere behandling med B-celle targetterende behandlinger (fx rituximab, ocrelizumab, atacicept, belimumab, or ofatumumab)</li> <li>• Enhver tidligere behandling med lymfocyt trafficking blokkere, med alemtuzumab, anti-cluster til differentiering (CD4), cladribin, cyclophosphamid, mitoxantron, azathioprin, mycophenolatmofetil, ciclosporin, methotrexat, helkropsbestråling eller knoglemarvstransplantation</li> <li>• Enhver samtidig sygdom, som kunne kræve kronisk behandling med systemisk kortikosteroid eller immunosuppressiva i studiets forløb.</li> </ul>																														
Intervention	I alt 732 patienter blev randomiseret (intention-to-treat (ITT) population); 488 til ocrelizumab (600 mg) og 244 til placebo.																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Baseline karakteristika</th> <th>Ocrelizumab (N = 488)</th> <th>Placebo (N = 244)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder - år</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Gennemsnit</td> <td>44.7±7.9</td> <td>44.4±8.3</td> </tr> <tr> <td>  Median (range)</td> <td>46.0 (20–56)</td> <td>46.0 (18–56)</td> </tr> <tr> <td>Kvinder - antal (%)</td> <td>237 (48.6)</td> <td>124 (50.8)</td> </tr> <tr> <td>Tid siden MS symptomdebut — år</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Gennemsnit</td> <td>6.7±4.0</td> <td>6.1±3.6</td> </tr> <tr> <td>  Median (range)</td> <td>6.0 (1.1–32.9)</td> <td>5.5 (0.9–23.8)</td> </tr> <tr> <td>Tid siden PPMS diagnose – år</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Gennemsnit</td> <td>2.9±3.2</td> <td>2.8±3.3</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline karakteristika	Ocrelizumab (N = 488)	Placebo (N = 244)	Alder - år			Gennemsnit	44.7±7.9	44.4±8.3	Median (range)	46.0 (20–56)	46.0 (18–56)	Kvinder - antal (%)	237 (48.6)	124 (50.8)	Tid siden MS symptomdebut — år			Gennemsnit	6.7±4.0	6.1±3.6	Median (range)	6.0 (1.1–32.9)	5.5 (0.9–23.8)	Tid siden PPMS diagnose – år			Gennemsnit	2.9±3.2	2.8±3.3
Baseline karakteristika	Ocrelizumab (N = 488)	Placebo (N = 244)																													
Alder - år																															
Gennemsnit	44.7±7.9	44.4±8.3																													
Median (range)	46.0 (20–56)	46.0 (18–56)																													
Kvinder - antal (%)	237 (48.6)	124 (50.8)																													
Tid siden MS symptomdebut — år																															
Gennemsnit	6.7±4.0	6.1±3.6																													
Median (range)	6.0 (1.1–32.9)	5.5 (0.9–23.8)																													
Tid siden PPMS diagnose – år																															
Gennemsnit	2.9±3.2	2.8±3.3																													

	<p>Median (range) 1.6 (0.1–16.8) 1.3 (0.1–23.8)</p> <p>Ingen tidl. sygdomsmodificerende behandling - antal (%) 433 (88.7) 214 (87.7)</p> <p>EDSS score</p> <p>Gennemsnit 4.7±1.2 4.7±1.2</p> <p>Median (range) 4.5 (2.5–7.0) 4.5 (2.5–6.5)</p> <p>Gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtet skanning</p> <p>— antal/total antal (%)</p> <p>Ja 133/484 (27.5) 60/243 (24.7)</p> <p>Nej 351/484 (72.5) 183/243 (75.3)</p> <p>Antal læsioner på T2-vægtet skanning</p> <p>Gennemsnit 48.7±38.2 48.2±39.3</p> <p>Median (range) 42.0 (0–249.0) 43.0 (0–208.0)</p> <p>Samlet volumen af læsioner på T2-vægtet skanning - cm<sup>3</sup></p> <p>Gennemsnit 12.7±15.1 10.9±13.0</p> <p>Median (range) 7.3 (0–90.3) 6.2 (0–81.1)</p> <p>Normaliseret cerebralt volumen - cm<sup>3</sup></p> <p>Gennemsnit 1462.9±84.0 1469.9±88.7</p> <p>Median (range) 1462.2 (1214.3–1711.1) 1464.5 (1216.3–1701.7)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tid til vedvarende sygdomsforværring, defineret som en øgning i EDSS score, som varede ved i mindst 12 uger (fra baseline til uge 120)</li> </ul> <p>Sekundære effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tid til vedvarende sygdomsforværring, defineret som en øgning i EDSS score, som varede ved i mindst 24 uger (fra baseline til uge 120)</li> <li>• Ændring i 25-fods gangtest fra baseline til uge 120</li> <li>• Ændring i det samlede volumen af T2-læsioner på cerebral MR-skanning fra baseline til uge 120</li> <li>• Procentvis ændring i samlet cerebralt volumen målt ved cerebral MR-skanning fra uge 24 til uge 120</li> <li>• Ændring i Short Form-36 Version 2 (SF-36 v2) Physical Component Summary (PCS) Score fra baseline til uge 120</li> <li>• Andelen af patienter med mindst én uønsket hændelse</li> </ul>
Method of analysis	<p>Alle effekt endpoints analyseredes på intention-to-treat populationen.</p> <p>Tid til vedvarende sygdomsforværring analyseredes med anvendelsen af en tosidet log rank test for differencer mellem ocrelizumabgruppen og placebogruppen, der var stratificeret efter region (USA vs. resten af verden) og alder (<math>\leq 45</math> vs. <math>&gt; 45</math> år) ved baseline. Cox regression anvendtes til estimering af hazard ratios.</p> <p>Sample size var baseret på en estimeret rate af 12-ugers vedvarende sygdomsforværring på 0,30 i ocrelizumabgruppen og 0,43 i placebogruppen over en periode på 2 år (HR 0,64).</p> <p>Med en 2:1 ratio for randomisering mellem ocrelizumabgruppen og placebogruppen med en tosidet log-rank test, beregnedes det, at en total stikprøvestørrelse på 630 patienter ville give 80 % statistisk styrke til at opretholde en type I fejl rate på 0,01, under antagelse af en dropout rate på ca. 20 %.</p> <p>For det primære og første sekundære effektmål blev patienter med manglende data for EDSS score ved baseline ekskluderet fra analysen, og patienter med en initial sygdomsforværring i løbet af den blindede behandlingsperiode, som ophørte med ocrelizumab eller placebo tidligt og ikke havde et senere besøg med en bekræftende måling af EDSS score, antoges at have vedvarende sygdomsforværring.</p> <p>Selv om recidiv forventes at være sjældent forekommende i populationen med primær</p>

	<p>progressiv multipel sclerose blev patienterne undersøgt for recidiv af den behandlende investigator ved hvert besøg under studiet, og om nødvendigt ved ikke planlagte besøg for at bekræfte recidiv mellem besøgene.</p> <p>For at opfylde kriterierne for et protokol-defineret recidiv, var recidiv defineret som forekomsten af nye eller forværrede neurologiske symptomer henførbare til multipel sclerose og umiddelbart forudgået af periode med relativt stabil eller forbedret neurologisk tilstand på mindst 30 dage.</p> <p>Symptomer skulle have varet mindst 24 timer og ikke være henførbare til andre kliniske faktorer (e.g. feber, infektion, skade, bivirkning til anden samtidig medicin).</p> <p>De nye eller forværrede neurologiske symptomer skulle være ledsaget af en objektiv neurologisk forværring overensstemmende med en stigning i EDSS score på 0,5 eller mindst 2 point på en af de relevante Kurtzke funktionelle system scores (dvs. pyramidal, ambulation, cerebellar, hjernestamme, sensorisk, eller visuel), eller mindst 1 point på mindst to af disse funktionelle scores.</p> <p>Der udførtes hierarkisk test for hvert sekundært effektmål.</p> <p>Data for 25 fods gangtest og volumen af læsioner på T2-vægtede skanninger er ofte ikke normalfordelt, med potentielt ekstreme outlier værdier. Derfor blev anvendelsen af ANCOVA-metode præspecificeret for at kunne gennemføre en robust hypotese-testning. Manglende værdier blev imputeret ved hjælp af last-observation-carried-forward metoden.</p> <p>For at give estimater på den forventede ændring fra baseline og behandlingseffekt, anvendtes en mixed-effect model repeated measure (MMRM) tilgang, som var baseret på log-transformerede data.</p> <p>Log-transformering forudsås at normalisere data på basis af fase III studier i RMS og fra vurdering af fordelingen af 25-fods gangtest og volumen af T2-vægtede læsioner i de blindede data fra ORATORIO. For cerebralt volumen blev p-værdier og estimater baseret på MMRM analyse af procentvis ændring fra baseline, geografisk region og alder.</p> <p>Safety analyse var baseret på alle tilgængelig safety data registreret fra den første infusion til studiets kliniske cut-off dato, herunder safety opfølgende data for patienter som trak sig ud af studiet før tid.</p>
Subgroup analyses	Der er ikke foretaget subgruppe-analyser i studiet.

## 5 Det kliniske spørgsmål

### 5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sclerose, sammenlignet med placebo?

#### Population

Voksne med PPMS. Sygdomsvarighed på max 10 år for patienter med EDSS mellem 3-5 og sygdomsvarighed på max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5.

#### 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 medicin, fx paracetamol.

#### Komparator

Placebo

#### Effekt mål

Se tabel 5.

Tabel 5. Liste over effekt mål.

Effekt mål*	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
Frafald pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
25 fods gangtest	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Overekstremitets-funktion	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 10 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0.5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-

\*For alle effekt mål har Medicinrådet ønsket data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.

### 5.1.1 Præsentation af det relevante studie

Der er kun identificeret ét relevant studie for denne ansøgning – fase III studiet ORATORIO. [2]

ORATORIO er et randomiseret, parallel-gruppe, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie. Patienterne var randomiseret 2:1 til hhv. ocrelizumab 600 mg infusion (administreret som to 300 mg infusioner med 14 dages mellemrum) eller matchende placebo hver 24. uge. Yderligere detaljer om studiet kan findes i afsnit 4.2.

Med ovennævnte studiedesign kan ORATORIO studiet anvendes til at besvare ovenstående kliniske spørgsmål, hvor komparator er placebo. Den dobbelt-blindede studieperiode var på 120 uger og data fra Montalban et al [2] er opgjort ved 120 uger. I suppl. til Montalban er uønskede hændelser ud over den dobbelt-blindede periode opgjort.

#### Datakilder

Resultater i Tabel A3a ([Appendiks 8.2](#)) er fra EMA Published European Public Assessment Report (EPAR) [3] eller fra ORATORIO publikationen inklusiv supplementet [2] i de tilfælde, hvor data ikke har været at finde i EPAR. I de tilfælde, hvor der ikke har været overensstemmelse mellem data fra publikationen og EPAR'en, har vi valgt at bruge data fra EPAR'en, da disse er mest aktuelle.

### 5.1.2 Resultater per studie

Tabel 6 – Beskrivelse af relevante endpoints.

	ORATORIO
Reference	Montalban 2017[2, 4]
Intervention	Ocrelizumab 600 mg hver 24. uge
Komparator	Placebo
Design	RCT
Inklusionskriterier	EDSS score ved screening mellem 3 til 6.5 Varighed af MS symptomer på <10 år hos patienter med en EDSS ≤5.0 ved screening Varighed af MS symptomer på <15 år hos patienter med en EDSS >5.0 ved screening
Alder	18-55
Type MS	Primær progressiv multipel sclerose
Opfølgningstid	Studiet var eventdrevet, således at den dobbeltblindede behandling blev administreret i minimum 5 doser (120 uger) indtil der i sygdomskohorten var indtruffet ca. 253 tilfælde af sygdomsforværring, som blev bekræftet i mindst 12 uger
Baseline karakteristika	Se tabel 4, afsnit 4.2
Definition af effektmål	<i>Definitionerne er gengivet på originalsproget for at undgå misforståelser ifm. oversættelse.</i>
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger) (CDP12)	Disability progression confirmed at 12 weeks in a time-to-event analysis, in which disability progression was defined as an increase in the EDSS of at least 1.0 point from baseline that was sustained on subsequent visits for at least 12 weeks if the baseline score was 5.5 or less or an increase of at least 0.5 points that was sustained for at least 12 weeks if the baseline score was more than 5.5. For primary and secondary efficacy endpoints related to confirmed disability progression where the initial event of worsening occurred during the double-blind treatment period, confirmation of the event could utilize EDSS scores that were collected during safety follow-up.
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	A serious adverse event is defined as any adverse event that, at any dose, fulfills at least one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"><li>• Is fatal (results in death*; please note: death is an outcome, not an event)</li><li>• Is life-threatening (please note: the term "life-threatening" refers to an event in which the patient was at immediate risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which could hypothetically have caused a death had it been more severe)</li><li>• Requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization</li><li>• Results in persistent or significant disability/incapacity</li><li>• Is a congenital anomaly/birth defect</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Is medically significant or requires intervention to prevent one or other of the outcomes listed above.</li> </ul> <p>* The term “sudden death” should only be used when the cause is of a cardiac origin as per standard definition. The terms “death” and “sudden death” are clearly distinct and must not be used interchangeably.</p>
Frafald pga. bivirkninger	Discontinuation of study treatment due to an AE[4]
25 fods gangtest	Change in 25-foot timed walk from baseline to week 120 (as per MSFC standards) [4]
Overekstremitets-funktion	Increase in the time to complete the 9-hole peg test of $\geq 20\%$ sustained for 12 weeks or more, (as per MSFC standards)
Kognitiv funktion (SDMT)	Change from baseline to Week 120 in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (as per MSFC standards) [4]
Livskvalitet	Change in the Physical Component Summary score of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), version 2, from baseline to week 120 (range, 0 to 100) with higher scores indicating better physical-health-related quality of life. SF-36 was collected at baseline, Week 48 and Week 120

I ORATORIO studiet sås følgende resultater for de kritiske og vigtige effektmål. Tallene er opstillet i tabel A3a i [appendiks 8.2](#). Definitioner og beregningsmetoder kan findes i afsnit 4.2 (studiebeskrivelse) og tabel A3a.

#### Vedvarende sygdomsforværring (CDP-12) – Kritisk effektmål

I gruppen behandlet med ocrelizumab sås vedvarende sygdomsforværring hos 30,2 % af patienterne sammenlignet med 34,0 % af patienterne i placebogruppen. Dette svarer til en absolut reduktion på 3,8 procentpoint med en hazard ratio på 0,76 (CI 0,59-0,98; p=0,0321).

#### Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) – Kritisk effektmål

I gruppen behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter, der oplevede alvorlige uønskede hændelser 20,4 % sammenlignet med 22,2 % i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på -1,8 (CI -8,2 til 4,4) hændelser til fordel for den aktive behandling og en relativ risiko på 0,92 (CI 0,69-1,25).

I ORATORIO studiet er ocrelizumab administreret som IV infusion 300 mg x 2 med 14 dages mellemrum hver 6. måned. Den af EMA godkendte dosering af ocrelizumab er forskellig fra doseringen i studiet, idet den godkendte dosering er 300 mg x 2 med 14 dages mellemrum ved 1. dosering, mens de efterfølgende doseringer hvert halve år gives som infusioner af 600 mg x 1. Dette skyldes, at der ses en øget hyppighed af infusionsrelaterede reaktioner, når man giver medicinen 300 mg x 2 med 14 dages mellemrum i forhold til 600 mg x 1. De i ORATORIO studiet observerede infusionsrelaterede hændelser må derfor antages at blive reduceret ved anvendelse i almindelig klinisk praksis.

#### Frafald pga. bivirkninger – Vigtigt effektmål

I gruppen behandlet med ocrelizumab sås frafald på grund af bivirkninger hos 4,1 % af patienterne i ocrelizumabgruppen sammenlignet med 3,3 % i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 0,8 % (CI -2,0 til 3,5) mere frafald pga. bivirkninger i den aktivt behandlede gruppe og en relativ risiko på 1,24 (CI 0.58-3.38).

#### 25 fods gangtest – Vigtigt effektmål

Det er i protokollen for denne ansøgning angivet, at andelen af patienter uden 20 % forværring i 25 fods gangtest ønskes vurderet. Disse data er dog ikke umiddelbart tilgængelige i referencerne [1-3]. Derimod

findes der angivelse af andelen af patienter med bekræftet  $\geq 20\%$  forværring i 25 fods gangtest (12 week confirmed  $\geq 20\%$  progression). I gruppen behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet  $\geq 20\%$  forværring i 25 fods gangtest på 48,8 % (CI 44,5 til 53,3) sammenlignet med 59,4 % (CI 53,3 til 65,6) i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på -10,6 % (CI -18,2 til -3,1) til fordel for ocrelizumabgruppen og en hazard ratio på 0,75 (CI 0,61 til 0,92).

Andelen af patienter uden 20 % forværring i 25 fods gangtest kan beregnes (100 % minus andel (%) af patienter med  $\geq 20\%$  forværring i gangtest) under den antagelse at patienter, der er udgået af studiet ikke har haft  $\geq 20\%$  forværring i gangtesten. Anvendes denne beregning og antagelse var andelen af patienter uden  $\geq 20\%$  forværring i 25 fods gangtest i ocrelizumabgruppen på 51,2 % (CI 46,7 til 55,7) sammenlignet med 40,6 % (CI 34,4 til 46,7) i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 10,6 % (CI -2,0 til 3,5) til fordel for ocrelizumabgruppen.

Begge ovennævnte beregninger er angivet i tabel A3a [appendiks 8.2](#)

#### Overekstremitetsfunktion (9-HPT) – Vigtigt effektmål

Det er i protokollen for denne ansøgning angivet, at andelen af patienter uden 20 % forværring i overekstremitetsfunktion (9-HPT) ønskes vurderet. Disse data er dog ikke umiddelbart tilgængelige i referencerne [1-3]. Derimod findes der angivelse af andelen af patienter med bekræftet  $\geq 20\%$  forværring i 9-HPT (12 week confirmed  $\geq 20\%$  progression). I gruppen behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet  $\geq 20\%$  forværring i 9-HPT på 17,0 % (CI 13,7 til 20,3) sammenlignet med 27 % (CI 21,7 til 32,4) i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på -10,0 % (CI -16,4 til -3,7) til fordel for ocrelizumabgruppen og en hazard ratio på 0,56 (CI 0,41 til 0,78).

Andelen af patienter uden 20 % forværring i 9-HPT kan beregnes (100 % minus andel (%) af patienter med  $\geq 20\%$  forværring i 9-HPT) under den antagelse at patienter, der er udgået af studiet ikke har haft  $\geq 20\%$  forværring i 9-HPT. Anvendes denne beregning og antagelse var andelen af patienter uden  $\geq 20\%$  forværring i 9-HPT i ocrelizumabgruppen på 83,0 % (CI 79,7 til 86,3) sammenlignet med 73,0 % (CI 67,2 til 78,3) i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 10,0 % (CI 3,7 til 16,4) til fordel for ocrelizumabgruppen.

Begge ovennævnte beregninger er angivet i tabel A3a [appendiks 8.2](#)

#### Kognitiv funktion – Vigtigt effektmål

Det ønskede effektmål for kognitiv funktion SDMT er ikke undersøgt i studiet. Kognitiv funktion blev målt ved MFIS kognitiv subskala. Denne viste, at patienter i behandling med ocrelizumab oplevede signifikant mindre forværring på effekten af kognitiv fatigue på 'functioning' sammenlignet med patienterne i placebogruppen (0,432 vs 1,880). Forskellen på -1,448 (CI -2,815 til -0,080) var signifikant ( $P=0,038$ ). Se tabel 8 nedenfor.

#### Livskvalitet – Vigtigt effektmål

Der er gennemført analyse af livskvalitet målt ved SF-36, herunder også en responder analyse. Resultaterne fra disse analyser præsenteres i tabel A3a ([Appendiks 8.2](#)), samt tabel 7 nedenfor.

Patienter i ocrelizumabgruppen oplevede mindre forværring i SF-36 Physical Component Score (PCS) fra baseline til uge 120 (-0,731; CI -1,66 til 0,19) sammenlignet med placebo (-1.108; CI -2,39 til 0,18) med en absolut forskel på 0,377 (CI -1,4048 til 1.802;  $p=0.6034$ ).

Der sås en signifikant og klinisk betydende forbedring i SF-36 Mental Component Score (MCS) til fordel for ocrelizumab på 1,645 (CI 0,410-2.880) vs. placebo på -1,673 (CI -3,389 til 0,043; absolut forskel i adjusted means: 3,318;  $p=0,0007$ ), ligesom patienter, der fik ocrelizumab havde en signifikant reduktion i fatigue fra baseline til uge 120 målt ved MFIS sammenlignet med patienter i placebogruppen (absolut forskel i adjusted mean: -3,456; CI-6,048 til 0,863;  $p = 0,0091$ ).

Patienterne i ocrelizumabgruppen havde signifikante forbedringer i SF-36 MCS score fra baseline til uge 120 sammenlignet med placebogruppen (forskul i adjusted means: 3,318; 95 % CI: 1,414, 5,221;  $p = 0,0007$ ). Endvidere havde patienter i ocrelizumabgruppen en signifikant reduktion i fatigue fra baseline til uge 120 målt med MFIS sammenlignet med placebogruppen (forskul i adjusted means: -3,456; 95 % CI: -6,048, -0,863;  $p = 0,0091$ ).

Af MFIS kognitiv subskala fremgår, at patienter i ocrelizumabgruppen oplevede signifikant mindre forværring i effekten af kognitiv fatigue på daglig funktion sammenlignet med placebogruppen (forskul i adjusted means: -1,448; 95 % CI: -2,815, -0,080;  $p = 0,038$ ).

### SF-36 responder analyse

Tabel 7. SF-36 responder analyse

Forbedring i livskvalitet målt ved andelen af patienter med en 5 point stigning i SF-36, fra baseline til uge 120 (RR > 1 indikerer at ocrelizumab er bedre)							
		n	Patienter med event n	RR	95% Lower CL	95% Upper CL	p-value (Wald)
SF-36 PCS	OCR 600 mg	437	72				
	Placebo	220	25	1.45	0.95	2.22	0.0877
SF-36 MCS	OCR 600 mg	437	100				
	Placebo	220	31	1.63	1.12	2.35	0.0099

Forværring i livskvalitet målt ved andelen af patienter med et 5 point fald i SF-36, fra baseline til uge 120 (RR < 1 indikerer at ocrelizumab er bedre)							
		n	Patienter med event n	RR	95% Lower CL	95% Upper CL	p-value (Wald)
SF-36 PCS	OCR 600 mg	292	74				
	Placebo	128	43	0.76	0.56	1.04	0.0877
SF-36 MCS	OCR 600 mg	292	69				
	Placebo	128	45	0.67	0.49	0.91	0.0114

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

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

5 points ændring svarer stort set til en halv SD og er den hyppigst anvendte tærskelværdi for MS. Data for analysen er vist i tabel 7.

### MFIS responder analyse

I en analyse vurderedes den relative risikoreduktion for patienter med forbedret eller forværret MFIS. Analysen blev udført på observerede cases alene (dvs. der er ikke indsat erstatninger for manglende data). 0,5 SD anvendtes som tærskelværdi. Data for analysen er vist i tabel 8.

Tabel 8. MFIS responder analyse

Forværring i fatigue (dvs. mere fatigue) målt ved andelen af patienter med en 0,5 SD øgning i MFIS fra baseline til uge 120 (RR < 1 er til fordel for ocrelizumab)							
		n	Patienter med event n	RR	95% Lower CL	95% Upper CL	p-value (Wald)
MFIS	OCR 600 mg	281	71				
	Placebo	127	41	0.78	0.57	1.08	0.1388
Forbedring i fatigue (dvs. mindre fatigue) målt ved andelen af patienter med en 0,5 SD fald i MFIS fra baseline til uge 120 (RR > 1 er til fordel for ocrelizumab)							
		n	Patienter med event n	RR	95% Lower CL	95% Upper CL	p-value (Wald)
MFIS	OCR 600 mg	281	73				
	Placebo	127	25	1.32	0.88	1.97	0.1772

MODEL: Adjusted by Geographical Region (US vs. ROW) and Age (<=45 vs. >45)

### MR – Mindre vigtigt effektmål

Den totale volumen af hyperintense læsioner på T2-vægtede scanninger fra baseline til uge 120 faldt ved behandling med ocrelizumab og forøgedes med placebo (gennemsnitlige ændring: -3,4 % vs. 7,4 %;  $p < 0,001$ ). Den justerede gennemsnitlige ændring i hjernevolumen fra uge 24 til uge 120 var mindre med ocrelizumab end med placebo (-0,90 % vs. 1,09 %;  $p = 0,02$ ). Yderligere var det justerede gennemsnitlige antal af nye eller forstørrede hyperintense læsioner på T2-vægtede scanninger fra baseline til uge 120 mindre med ocrelizumab end med placebo (0,31 vs 3,88;  $p < 0,001$ ) [2].

## 5.1.3 Komparativ analyse

Da der kun indgår ét studie i denne ansøgning, er de komparative data samsvarende med data for studiet - der henvises derfor til gennemgangen af disse studieresultater i afsnit 5.1.2.

## 6 Andre overvejelser

Der findes på nuværende tidspunkt kun én DMT godkendt af EMA til behandling af PPMS – Ocrevus (ocrelizumab). Dette afspejles i nærværende ansøgning, idet komparator til sammenligningen af ocrelizumab er placebo. En række lægemidler har gennem årene været afprøvet til behandling af PPMS, dog uden at nogle af disse har opnået resultater, der har medført godkendelse i EMA.

Roche har forståelse for, at fagudvalget ønsker et overblik over hvilke lægemidler, der er blevet afprøvet til PPMS samt en kort beskrivelse af udfaldet af disse studier sammenholdt med data for ocrelizumab. Roche kan dog ikke bidrage til en sådan sammenligning af off-label anvendelse af lægemidler.

## 7 Referencer

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Ocrevus (ocrelizumab). 2018.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):209-20.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Ocrevus (ocrelizumab). 2018.
4. F. Hoffmann-LaRoche Ltd. Study Protocol Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. 2017 Jan 19. Report No.: 0028-4793 Contract No.: 3.

## 8 Appendiks

### 8.1 Appendiks 1: Litteratursøgning

#### Søgestrategi

PubMed søgedato 18.01.2018

##### Search Details PubMed - Multiple Sclerosis PPMS/SPMS

(((((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis, chronic progressive"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis chronic progressive"[All Fields]) OR "multiple sclerosis primary progressive"[All Fields]) OR "ppms/spms"[All Fields]) AND (("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields]) OR ("ocrevus"[All Fields] OR "ocrevus s"[All Fields] OR "ocrevus's"[All Fields])))

Result 104 refs

Filter RCT : (("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]))

Resultat 28 RCT referencer

\*\*\*

Cochrane Central søgedato 18.01.2018

##### Search Details Cochrane Central

#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] OR "multiple sclerosis":ti,ab,kw	
#2	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] OR multiple sclerosis chronic progressive:ti,ab,kw	
#3	multiple sclerosis primary progressive:ti,ab,kw	
#4	"PPMS":ti,ab,kw or spms:ti,ab,kw	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	6515
#6	ocrelizumab:ti,ab,kw or ocrevus:ti,ab,kw	77
#7	#5 and #6	57

Resultat 57 referencer

[PubMed Home](#)
[More Resources](#)
[Help](#)

**PubMed Advanced Search Builder**

[Tutorial](#)

Use the builder below to create your search

[Edit](#)

[Clear](#)

**Builder**

All Fields

[Show index list](#)

AND All Fields

[Show index list](#)

or [Add to history](#)

**History**

[Download history](#) [Clear history](#)

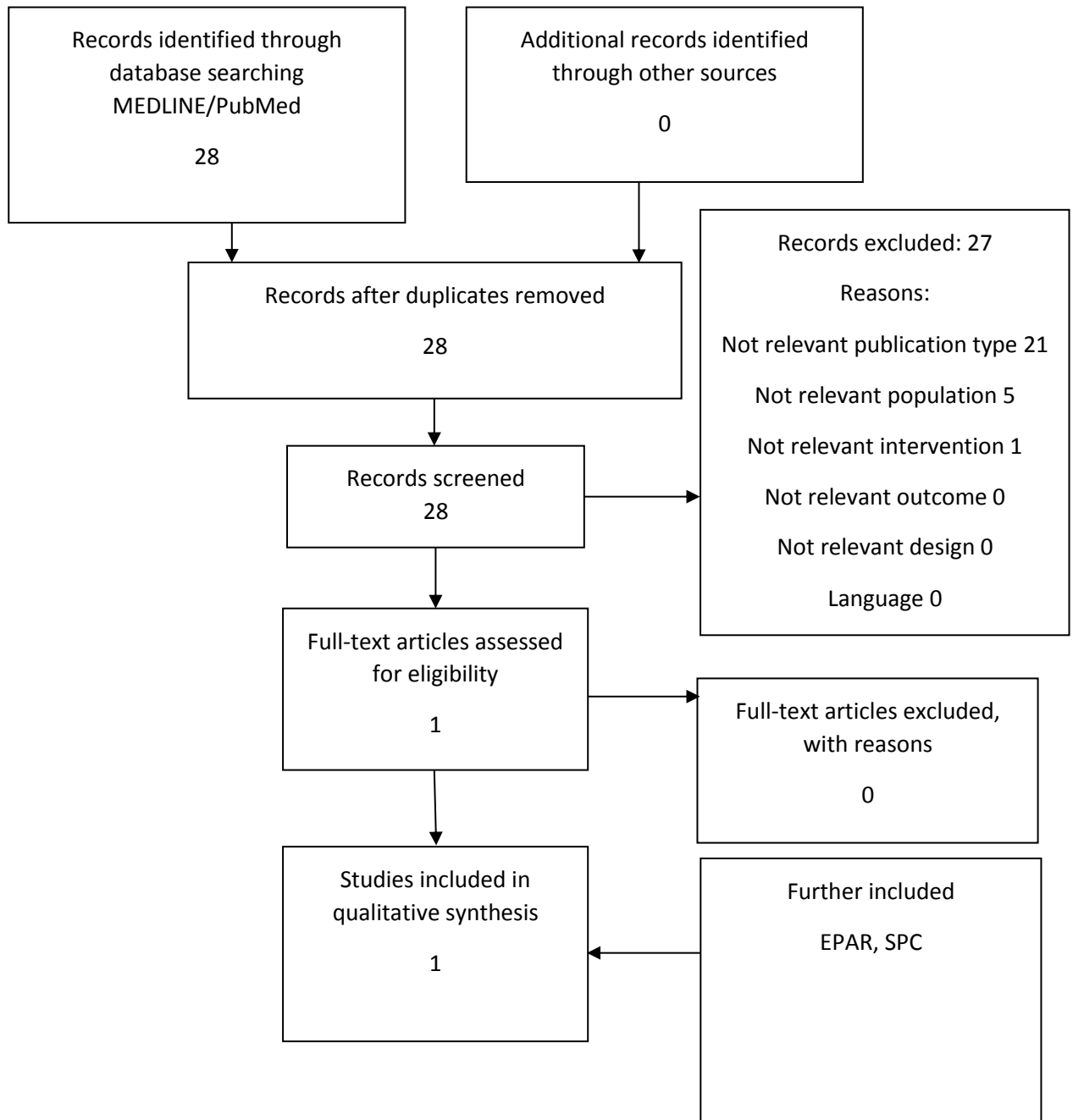
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#7	<a href="#">Add</a>	Search ((((((("multiple sclerosis"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis") OR "multiple sclerosis, chronic progressive"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis chronic progressive") OR "multiple sclerosis primary progressive") OR "ppms/spms")) AND (((("ocrelizumab"[Supplementary Concept]) OR "ocrelizumab")) OR (((("ocrevus" OR "ocrevus s" OR "ocrevus's")))))	104	06:50:49
#6	<a href="#">Add</a>	Search (((("ocrelizumab"[Supplementary Concept]) OR "ocrelizumab")) OR (((("ocrevus" OR "ocrevus s" OR "ocrevus's")))))	175	06:32:57
#5	<a href="#">Add</a>	Search "placebo"	191463	06:32:43
#4	<a href="#">Add</a>	Search (((("ocrevus" OR "ocrevus s" OR "ocrevus's"))	6	06:31:39
#3	<a href="#">Add</a>	Search ("ocrelizumab"[Supplementary Concept]) OR "ocrelizumab"	173	06:30:46
#2	<a href="#">Add</a>	Search ((((((("multiple sclerosis"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis") OR "multiple sclerosis, chronic progressive"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis chronic progressive") OR "multiple sclerosis primary progressive") OR "ppms/spms"	72640	06:29:30



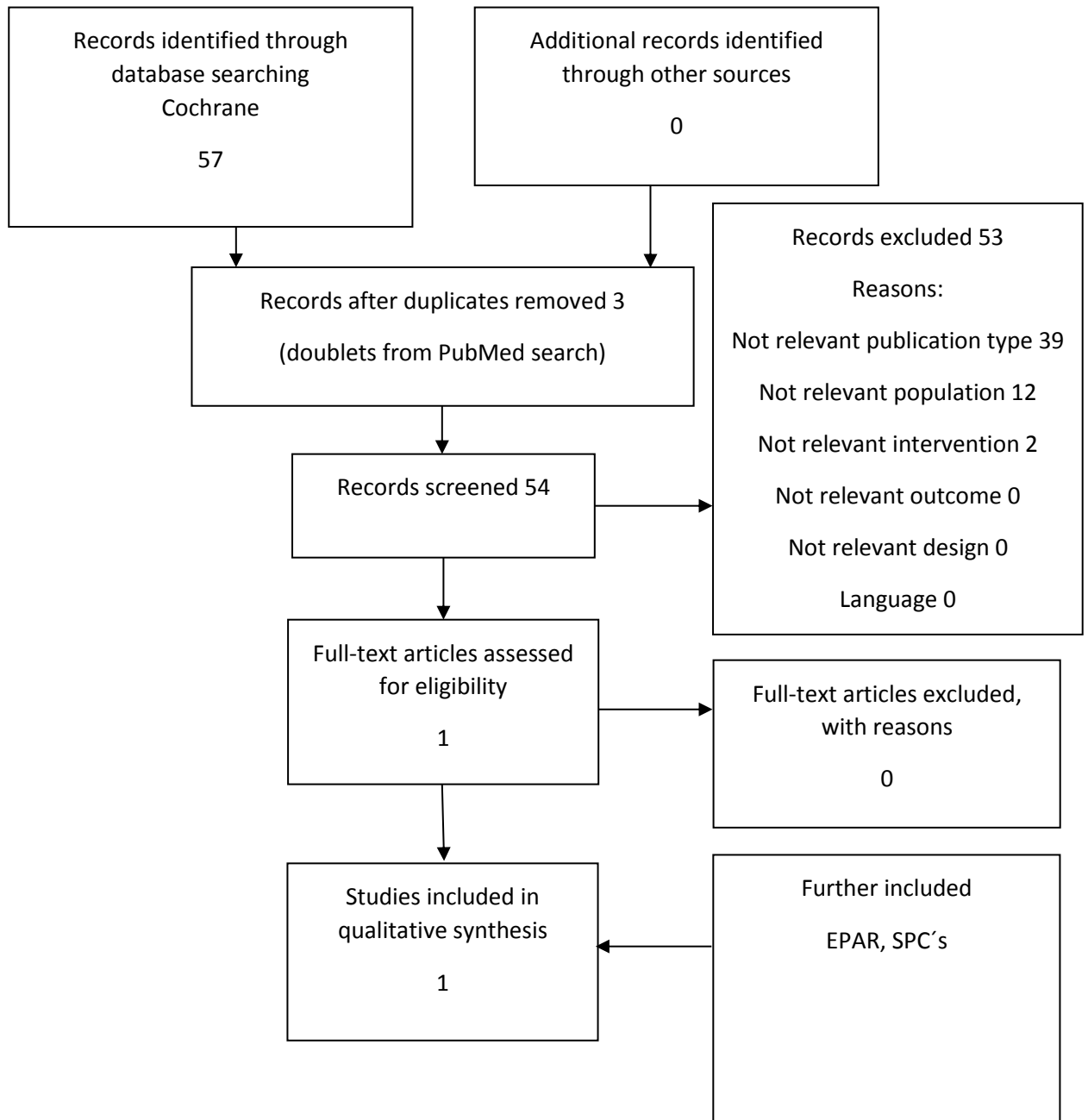
## In- og eksklusionskriterier for litteraturselektion

Studies to include	
Study designs	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomised controlled trials (RCTs)</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Non-RCTs</li> <li>Single-arm trials</li> <li>Observational studies</li> <li>Phase I and IIa studies</li> </ul>
Population	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primær progressiv multipel sclerose, voksne <math>\geq 18</math> år, mænd og kvinder. Sygdomsvarighed max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og sygdomsvarighed max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies with other populations than patients diagnosed with PPMS</li> </ul>
Indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primær progressiv multipel sclerose, voksne <math>\geq 18</math> år, mænd og kvinder. Sygdomsvarighed max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og sygdomsvarighed max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus, Ocrelizumab</li> </ul>
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> </ul>
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger</li> <li>Alvorlige uønskede hændelser</li> <li>Frafald pga. bivirkninger</li> <li>25 fods gangtest</li> <li>9-HPT (overekstremitetsfunktion)</li> <li>SDMT (kognitiv funktion)</li> <li>Livskvalitet</li> </ul>
Data sources	
Databases	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE® via PubMed</li> <li>CENTRAL via Cochrane</li> </ul>
Other sources	<ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR</li> <li>SPC</li> </ul>
Selection criteria	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Exclusion by title and abstract</li> <li>Exclusion by full text</li> </ol>
Time Period covered	
	No time limits applied
Search Date	
	PubMed/MEDLINE: 18 January 2018 Cochrane Central: 18 January 2018

## PRISMA flowdiagram MEDLINE - PPMS



## PRISMA flow diagram CENTRAL - PPMS



## 8.2 Appendiks 2: Resultater per studie

Table A3a Resulter for ORATORIO

Trial name:		ORATORIO								
NCT number:		NCT01194570								
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	
<i>Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)</i> <i>Proportion of patients with event at 120 weeks</i>	Ocrelizumab	487	30.2 % (26.3-34.3)	-3,8 %	-11,0 – 3,3	NA	HR: 0.76	0.59–0.98	0.0321	Data from EPAR p89. HR is estimated by Cox regression (EPAR p82) Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	34.0 % (27.9-40.2)							
<i>Alvorlige uønskede hændelser (Andel af patienter)</i>	Ocrelizumab	486	20.4 % (16.9-24.1)	-1.8 ARR: 1,8 %	-8.2 – 4.4	NA	RR: 0.92	0.69-1.25	NA	Data from EPAR Table 35 p137. Confidence intervals for proportions, difference in proportion, and risk ratio are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	239	22.2 % (17.2-27.6)							
<i>Frafald pga. bivirkninger</i>	Ocrelizumab	488	4.1 % (2.5–5.9)	0.8 ARR: -0,8 %	-2.0 – 3.5	NA	RR: 1.24	0.58-3.38	NA	Data from EPAR p149. Confidence intervals for proportions, difference in proportion, and risk ratio are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	3.3 % (1.2-5.7)							

Trial name:		ORATORIO									
NCT number:		NCT01194570									
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		
25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	48.8 % (44.5–53.3)	-10.6	-18.2 til -3.1	NA	HR: 0.75	0.61-0.92	0.005	Data from Montalban 2017 Suppl. p17. 25FT calculated using the ranked analysis of covariance (ANCOVA) method. Confidence intervals for proportions, difference in proportions are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.	
	Placebo	244	59.4 % (53.3-65.6)								
25 fods gangtest (no 12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	51.2 % (46.7–55.7)	10.6	3.1-18.2	NA	NA	NA	NA		Data from Montalban 2017 Suppl. p17. 25FT calculated using the ranked analysis of covariance (ANCOVA) method. Confidence intervals for proportions, difference in proportions, and risk ratio are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	40.6 % (34.4-46.7)								
Overekstremi- tetsfunktion (9-HPT) (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	17.0 % (13.7–20.3)	-10.0 %	-16.4 - - 3.7	NA	HR: 0.56	0.41–0.78	0.001	Data from Montalban 2017 Suppl. p17. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 simulated data sets.	
	Placebo	244	27.0 % (21.7-32.4)								
Overekstremi- tetsfunktion (9-HPT) (no 12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	83.0 % (79.7–86.3)	10.0 %	3.7–16.4	NA	NA	NA	NA		Data from Montalban 2017 Suppl. p17. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 simulated data sets.
	Placebo	244	73.0 % (67.2-78.3)								

Trial name: <i>ORATORIO</i>										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
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	
<i>Kognitiv funktion (SDMT)</i>	Ocrelizumab		NA							Vi har ingen publicerede data vedr. forbedring i SDMT
	Placebo		NA							
<i>MFIS Cognitive subscale</i>	Ocrelizumab	281	0,432 (-0.457 til 1.322)	-1,448	-2,815 til -0,080	0,038	NA	NA	NA	MMRM (data on file)
	Placebo	127	1.880 (0.647 til 3.113)							
<i>Livskvalitet SF-36 PCS</i>	Ocrelizumab	292	-0,731 (-1,66 til 0,19)	0,377	-1,048 til 1,802	0,6034	NA			MMRM (EPAR p82) EPAR p89 /CI from Montalban 2017 Table 2 p214
	Placebo	128	-1,108 (-2,39 til 0,18)							
<i>Livskvalitet SF-36 MCS</i>	Ocrelizumab	292	1,645 (0,410 til 2,880)	3,318	1,414 til 5,221	0,0007	NA	NA	NA	MMRM (data on file)
	Placebo	128	-1,673 (-3,389 til 0,043)							
<i>MFIS</i>	Ocrelizumab	281	-0,462 (-2,145 til 1,222)	-3,456	-6,048 til -0,863	0,0091	NA	NA	NA	MMRM (data on file)
	Placebo	127	2,994 (0,658 til 5,330)							

### 8.3 Appendiks 3: Liste over alvorlige uønskede hændelser

Fra [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)

	Placebo	Ocrelizumab 600 mg
<b>Total, Serious Adverse Events</b>		
# participants affected / at risk	53/239 (22.18%)	99/486 (20.37%)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
<b>Anaemia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	1/486 (0.21%)
<b>Agranulocytosis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Febrile neutropenia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Microcytic anaemia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Cardiac disorders</b>		
<b>Myocardial infarction <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Atrial fibrillation <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Sinus tachycardia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Tachycardia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Eye disorders</b>		

<b>Cataract</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
<b>Ileus</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	2/239 (0.84%)	0/486 (0.00%)
<b>Pancreatitis acute</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Abdominal pain lower</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Colitis ischaemic</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Constipation</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Crohn's disease</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Diarrhoea</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Duodenal ulcer haemorrhage</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Faecaloma</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Gastric ulcer haemorrhage</b> <sup>†1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Gastrointestinal polyp haemorrhage</b> <sup>†1</sup>		



# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Incarcerated umbilical hernia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>General disorders</b>		
<b>Gait disturbance <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	2/486 (0.41%)
<b>Oedema peripheral <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Asthenia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Drug intolerance <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Fatigue <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Non-cardiac chest pain <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Hepatobiliary disorders</b>		
<b>Cholecystitis acute <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	1/486 (0.21%)
<b>Cholelithiasis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	1/486 (0.21%)
<b>Bile duct stenosis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Cholecystitis chronic <sup>†1</sup></b>		

# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Drug-induced liver injury <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Immune system disorders</b>		
<b>Drug hypersensitivity <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Infections and infestations</b>		
<b>Bronchopneumonia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Pneumonia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	2/239 (0.84%)	6/486 (1.23%)
<b>Urinary tract infection <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	2/239 (0.84%)	5/486 (1.03%)
<b>Urosepsis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	3/239 (1.26%)	2/486 (0.41%)
<b>Appendicitis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Bronchitis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Cellulitis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Infectious colitis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	1/486 (0.21%)
<b>Pyelonephritis <sup>†1</sup></b>		

<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>2/486 (0.41%)</b>
<b>Abscess limb <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Abscess of eyelid <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Appendicitis perforated <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Arthritis infective <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Bacterial pyelonephritis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Bursitis infective <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Diverticulitis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Erysipelas <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Gastroenteritis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Gastrointestinal infection <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Hepatitis viral <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Impetigo <sup>†1</sup></b>		

<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Infected dermal cyst <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Mastitis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Meningitis aseptic <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Neutropenic sepsis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Pelvic inflammatory disease <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Peritonitis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Post procedural cellulitis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Pyelonephritis acute <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Septic shock <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Sinusitis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Viral infection <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Viral pericarditis <sup>†1</sup></b>		

# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>		
<b>Infusion related reaction <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	5/486 (1.03%)
<b>Femur fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	2/239 (0.84%)	1/486 (0.21%)
<b>Ankle fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Tendon rupture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Upper limb fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	1/486 (0.21%)
<b>Femoral neck fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Fibula fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Hip fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Joint dislocation <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Lumbar vertebral fracture <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Multiple fractures <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)

<b>risk</b>		
<b>Overdose <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Post lumbar puncture syndrome <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Post procedural haematuria <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Postoperative fever <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Procedural intestinal perforation <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Radius fracture <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Road traffic accident <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Subdural haematoma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Tibia fracture <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Toxicity to various agents <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>		
<b>Dehydration <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>

<b>Hyperglycaemia <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		
<b>Back pain <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>4/486 (0.82%)</b>
<b>Rotator cuff syndrome <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Mobility decreased <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Muscular weakness <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Osteoarthritis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Pain in extremity <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Polyarthritis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Rhabdomyolysis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>		
<b>Invasive ductal breast carcinoma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>2/486 (0.41%)</b>
<b>Adenocarcinoma of the cervix <sup>†1</sup></b>		

<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Anaplastic large-cell lymphoma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Basal cell carcinoma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Benign vaginal neoplasm <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Breast cancer <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Chondroma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Endometrial cancer <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Invasive breast carcinoma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Lung neoplasm <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Malignant fibrous histiocytoma <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Pancreatic carcinoma metastatic <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Parathyroid tumour benign <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Rosai-Dorfman syndrome <sup>†1</sup></b>		



# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Uterine leiomyoma <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Nervous system disorders</b>		
<b>Multiple sclerosis relapse <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	2/239 (0.84%)	5/486 (1.03%)
<b>Seizure <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	2/239 (0.84%)	1/486 (0.21%)
<b>Syncope <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Trigeminal neuralgia <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	2/486 (0.41%)
<b>Dizziness <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Epilepsy <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Haemorrhage intracranial <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Headache <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Intracranial pressure increased <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Migraine <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)

<b>Multiple sclerosis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Muscle spasticity <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Optic neuritis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Partial seizures with secondary generalisation <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Primary progressive multiple sclerosis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Sciatica <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Uhthoff's phenomenon <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Paralysis <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Psychiatric disorders</b>		
<b>Suicide attempt <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>2/486 (0.41%)</b>
<b>Depression suicidal <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Suicidal ideation <sup>†1</sup></b>		
# participants affected / at risk	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>

<b>Renal and urinary disorders</b>		
<b>Nephrolithiasis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>2/486 (0.41%)</b>
<b>Urinary retention <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>2/239 (0.84%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Proteinuria <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Urethral stenosis <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Reproductive system and breast disorders</b>		
<b>Cervical polyp <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Metrorrhagia <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>0/239 (0.00%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Ovarian cyst <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Uterine prolapse <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		
<b>Dyspnoea <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>1/486 (0.21%)</b>
<b>Bronchitis chronic <sup>†1</sup></b>		
<b># participants affected / at risk</b>	<b>1/239 (0.42%)</b>	<b>0/486 (0.00%)</b>

<b>Pneumonia aspiration</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Pulmonary embolism</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		
<b>Actinic keratosis</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Pruritus allergic</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Vascular disorders</b>		
<b>Deep vein thrombosis</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)
<b>Dry gangrene</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Peripheral arterial occlusive disease</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	0/239 (0.00%)	1/486 (0.21%)
<b>Varicose vein</b> † <sup>1</sup>		
# participants affected / at risk	1/239 (0.42%)	0/486 (0.00%)

† Events were collected by systematic assessment

1 Term from vocabulary, MedDRA V 18.0

## 8.4 Appendiks 4: Statistisk rapport

Table 1

Vedvarende sygdoms forværring

---

Event Risk N % [95%CI]*	Risk difference % [95%CI]*	Risk Ratio RR [95%CI]*
O: 487    30.2 [ 26.3; 34.3]	O-P:    -3.8 [-11.0; 3.3]	O/P:    0.888 [0.716;1.118]
P: 244    34.0 [ 27.9; 40.2]		

---

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
Source: N,Risk (EPAR p.89)

Table 2A

SAE rate

Event Risk		Risk difference	Risk Ratio
N	% [95%CI]*	% [95%CI]*	RR [95%CI]*
O: 1416	10.2 [ 8.6; 11.8]	O-P: -1.5 [ -4.4; 1.4]	O/P: 0.872 [0.678;1.137]
P: 695	11.7 [ 9.4; 14.1]		

N represent Patient Years (PY). PY[Placebo] assumed proportional to PY[OCR]  
 \* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
 Source: Rates (EPAR p.142), PY[OCR] (EPAR p.135)

Table 2B

SAE - subj with

Event Risk		Risk difference	Risk Ratio
N	% [95%CI]*	% [95%CI]*	RR [95%CI]*
O: 486	20.4 [ 16.9; 24.1]	O-P: -1.8 [ -8.2; 4.4]	O/P: 0.919 [0.689;1.246]
P: 239	22.2 [ 17.2; 27.6]		

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
 Source: N,Risk (EPAR p.137)

Table 3

Frafald pga bivirkninger

Event Risk		Risk difference	Risk Ratio
N	% [95%CI]*	% [95%CI]*	RR [95%CI]*
O: 488	4.1 [ 2.5; 5.9]	O-P: 0.8 [ -2.0; 3.5]	O/P: 1.242 [0.583;3.375]
P: 244	3.3 [ 1.2; 5.7]		

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
Source: N - all randomised (EPAR p.85), Risk (EPAR p.149)

Table 4A

T25FW 12 weeks - patients with at least 20% progression

Event Risk		Risk difference	Risk Ratio
N	% [95%CI]*	% [95%CI]*	RR [95%CI]*
O: 488	48.8 [ 44.5; 53.3]	O-P: -10.6 [-18.2; -3.1]	O/P: 0.822 [0.717;0.944]
P: 244	59.4 [ 53.3; 65.6]		

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
Source: N,Risk (Montalban 2017 Suppl. p.17)

Table 4B

T25FW 12 weeks - patients with less than 20% progression

Event Risk		Risk difference	Risk Ratio
N	% [95%CI]*	% [95%CI]*	RR [95%CI]*
O: 488	51.2 [ 46.7; 55.7]	O-P: 10.6 [ 3.1; 18.2]	O/P: 1.261 [1.066;1.518]
P: 244	40.6 [ 34.4; 46.7]		

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
Source: N,Risk (Montalban 2017 Suppl. p.17)



Table 5A

9HPT 12 weeks - patients with at least 20% progression

Event Risk N % [95%CI]*	Risk difference % [95%CI]*	Risk Ratio RR [95%CI]*
O: 488      17.0 [ 13.7; 20.3]	O-P:      -10.0 [-16.4; -3.7]	O/P:      0.630 [0.474;0.839]
P: 244      27.0 [ 21.7; 32.4]		

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
Source: N,Risk (Montalban 2017 Suppl. p.17)

Table 5B

9HPT 12 weeks - patients with less than 20% progression

Event Risk N % [95%CI]*	Risk difference % [95%CI]*	Risk Ratio RR [95%CI]*
O: 488      83.0 [ 79.7; 86.3]	O-P:      10.0 [ 3.7; 16.4]	O/P:      1.137 [1.046;1.244]
P: 244      73.0 [ 67.2; 78.3]		

\* Confidence intervals are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets  
Source: N,Risk (Montalban 2017 Suppl. p.17)

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af primær progressiv 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
EMA Indikation	“Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in terms of disease duration and level of disability, and with imaging features characteristic of inflammatory activity”
Godkendelsesdato	18.12.2017
Offentliggørelsesdato	18.12.2017
Dokumentnummer	10039
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalg	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
3.1.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo? .....	5
	Population .....	5
	Intervention.....	5
	Komparator.....	5
	Effektmål.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål .....	7
	Mindre vigtige effektmål .....	8
4	Litteratursøgning .....	9
	Databaser for søgningen .....	9
	Søgetermer .....	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur .....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser .....	11
7	Referencer .....	11
	Fagudvalgets sammensætning.....	13
	Medicinrådets sekretariat .....	13

## Forkortelser

9HPT	<i>9 Hole Peg Test</i>
ARR	Absolut Risiko Reduktion
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>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
i.v.	intravenøst
MR	magnetisk ressonans (scanning)
MS	Multipel Sklerose
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
s.c.	subkutan injektion
SD	Standard Deviation
SDMT	Symbol Digit Modality Test
SPMS	Sekundær Progressive 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 Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. 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 placebo af både absolutte og relative værdier for den udspecificerede population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 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 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 [1,2]. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnostidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder [3]. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer [3].

### 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)), som indtil nu kun er dokumenteret effektive ved attackvis sygdom.

Der er endnu ingen DMTs som er godkendt til behandling af PPMS. Standardbehandling af disse patienter er derfor udelukkende symptomatisk. Adskillige lægemidler har været afprøvet klinisk på patienter med PPMS uden overbevisende resultater, heriblandt glatimeracetat, rituximab, interferon-beta og fingolimod. Resultaterne kan måske delvist tilskrives sub-optimale studiedesign [4].

## 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 deplektion 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 febernedsettende, f.eks. paracetamol.

## 3 Kliniske spørgsmål

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

### 3.1.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo?

#### *Population*

Voksne med PPMS. Sygdomsvarighed på max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og sygdomsvarighed på max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5.

#### *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 febernedsettende, f.eks. paracetamol.

#### *Komparator*

Placebo

#### *Effektmål*

Se tabel 1

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningskema, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside.

For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) ifølge de allerede definerede væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [5]. 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 (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
Frafald pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
25 fods gangtest	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Overekstremitetsfunktion (9-HPT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 10 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0.5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-
<b>* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.</b>				

Tabel 1: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

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

## 3.2 Valg af effektmål

### *Kritiske effektmål*

#### **Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger)**

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller, hvis baseline EDSS var højere end 5,5, på 0,5. Dette effektmål er kritisk, da et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring som fastholdes over 12 uger. Den mindste klinisk relevante forskel mellem ocrelizumab og placebo vurderes af fagudvalget at være på 10 procentpoint. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose.

**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 placebo. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose. Desuden ønskes en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i interventionsgruppen.

### *Vigtige effektmål*

**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 bivirkningstyngden på tværs af lægemidler. Fagudvalget vurderer, at en forskel 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 placebo. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose.

#### **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 [6,7]. 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 [8]. 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 denne [9,10].

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-5D.



## **Funktionelle effektmål**

For RMS bruges attackraten som et vigtigt effektmål, mens der ikke findes noget tilsvarende for PPMS. Derfor har fagudvalget valgt et antal funktionelle effektmål, som afspejler gangfunktion, håndfunktion og kognitiv funktion. Formålet er at nuancere det kritiske effektmål "vedvarende sygdomsforværring" målt med EDSS score.

### **25 fods gangtest**

Denne funktionelle test er ofte anvendt til patienter med MS og indgår bl.a. i det sammensatte mål Multiple Sclerosis Functional Composite [11]. Fagudvalget finder det relevant både at benytte EDSS score og et funktionel mål for gangfunktion. Det betragtes i litteraturen som en klinisk relevant forskel, hvis patienter med MS har en forbedring på 20 % i den tid det tager at gå 25 fod [11]. Da PPMS er en fremadskridende sygdom finder fagudvalget, at en det vil være klinisk relevant hvis en andel på 10 procentpoint færre af de behandlede patienter viser en reduktion i gangfunktion på 20 % efter 2 år. Såfremt der ikke foreligger data fra denne gangtest, ønsker fagudvalget data fra et andet funktionelt mål for gangfunktion.

### **Overekstremitetsfunktion: "9 Hole Peg Test" (9HPT)**

Fagudvalget finder det relevant at inkludere et mål for overekstremitets-funktion, hvor 9HPT hyppigt anvendes i klinikken. Testen måler den tid det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt, med den dominerende og ikke-dominerende hånd [11]. For at være konsistent med den definerede mindste klinisk relevante forskel for 25 fods gangtest foreslår fagudvalget at sætte den tilsvarende for 9HPT, altså som 10 procentpoint færre patienter, der oplever en forværring på 20 %. Såfremt der ikke foreligger data fra denne specifikke test, ønsker fagudvalget data fra et andet funktionelt mål for overekstremitetsfunktion.

### **Kognitiv funktion: "Symbol Digit Modality Test" (SDMT)**

Fagudvalget finder, det er af meget høj relevans at inkludere et mål for kognitiv funktion, vel vidende at dette er vanskeligt at måle kvantitativt. Der findes flere forskellige instrumenter, og fagudvalget foreslår SDMT, som forekommer at være det lettest anvendelige instrument [12]. En ændring på 10 % betragtes som klinisk betydningsfuld [13], og for at være konsistent med de øvrige funktionelle mål sætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel som en andel af patienter på 10 procentpoint, der ikke oplever en 10 % reduktion i SDMT. Såfremt der ikke foreligger data fra denne specifikke test, ønsker fagudvalget data fra et andet funktionelt mål for kognitiv funktion.

## *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**

Radiologiske undersøgelser med MR anvendes diagnostisk og som surrogatmål i mange kliniske studier. På baggrund af den manglende entydige sammenhænge mellem MR parametre og sygdomsudvikling, samt en klinisk vurdering af betydningen af MR, har fagudvalget valgt ikke at medtage MR parametre som vigtige eller kritiske effektmål. Fagudvalget har valgt at prioritere funktionelle effektmål, da disse betragtes som mest relevante for patienterne.

## 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, 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.

indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[ocrelizumab, Ocrevus]</p> <p><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></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[multiple sclerosis]</p> <p><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></p>
---	--	--

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.

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, 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-ålvorlige 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 studierne 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 standardafvigelse 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

Der findes på nuværende tidspunkt ingen godkendte DMTs til PPMS, hvorfor komparator er placebo. Imidlertid har en række lægemidler været afprøvet til denne indikation. Fagudvalget ønsker at den endelige ansøgning suppleres med en beskrivelse af andre afprøvede lægemidler og en kort narrativ sammenligning med fokus på merværdien af ocrelizumab i forhold til andre afprøvede DMTs. Fagudvalget forventer, denne sammenligning som minimum indeholder information om glatimeracetat, fingolimod, interferon-beta og rituximab.

Fagudvalget finder, at grænserne for sygdomsvarighed og EDSS score defineret i EMA's indikation er arbitrære og at det ikke er udelukket, at patienter med højere EDSS score eller længere sygdomsvarighed kan få gavn af behandlingen. Fagudvalget finder det desuden ulogisk, at patienter med en sygdomsvarighed på over 10 år og en EDSS score under 5, først kan blive behandlet, når EDSS score bliver over 5, da tidlig behandling er mest hensigtsmæssigt.

## 7 Referencer

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [internet]. 2010;9(5):520–32. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
2. 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/>
3. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [internet]. 2007;6(10):903–12. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442207702430>
4. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
5. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.

6. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
7. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* [internet]. 1995;4(3):187–206. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613530>
8. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res* [internet]. 2016;25(12):3119–27. Tilgængelig fra: [http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0962-9343%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18b&AN=611051250%0Ahttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx\\_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs11136-016-1347-x&issn=0962-9343&isbn=&volu](http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0962-9343%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18b&AN=611051250%0Ahttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs11136-016-1347-x&issn=0962-9343&isbn=&volu)
9. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
10. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* [internet]. 2017; Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-017-0444-x>
11. Rudick RA. A clinically meaningful measure of disability. *Am Acad Neurol* [internet]. 2010;74(17):S8–15. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dbb571>
12. Langdon D. Multiple Sclerosis Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – Recent Advances and Future Prospects. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(1):69–72.
13. Ralph HB Benedict, John DeLuca, Glenn Phillips, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson RR and MSOAC. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis Ralph. *Mult Scler J*. 2017;23(2s):721–33.

# 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, Jan Odgaard Jensen.