

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for ocrelizumab til behandling af subgrupper af patienter med primær progressiv multipel sklerose

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab giver en **lille klinisk merværdi** for patienter i alderen 45 år og yngre med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo (meget lav evidenskvalitet). Denne vurdering er baseret på analyser af en prædefineret subgruppe.

Baggrunden for denne vurdering er:

- Medicinrådet lægger vægt på, at der er en lille klinisk merværdi på det kritiske effektmål ”vedvarende sygdomsprogression”.
- I henhold til Medicinrådets metoder har Medicinrådet ikke på dette trin i processen inddraget det forhold, at der er tale om en alvorlig, fremadskridende sygdom uden godkendte behandlingsmuligheder.

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	12.12.2018
Offentliggørelsesdato	12.12.2018
Dokumentnummer	28869
Versionsnummer	3.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 13

**Definition af klinisk merværdi:**

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

**Om Medicinrådet:**

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

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

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

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

## Forkortelser

9HPT	<i>9 Hole Peg Test</i> (test der måler overekstremitetsfunktion)
ARR:	Absolut Risiko Reduktion
CDP:	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CI:	Konfidensinterval
DMT:	<i>Disease Modifying Therapies</i> (sygdomsmodificerende behandling)
EDSS:	<i>EDSS Expanded Disability Status Scale</i> (skala der måler sygdomsprogression)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system som her benyttes til vurdering af evidensens kvalitet)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøst
MR:	<i>Magnetisk Ressonans</i> (scanning)
MS:	Multipel Sklerose
PML:	Progressiv Multifokal Leukoencephalopati
PPMS:	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RMS:	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS:	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> (alvorlige uønskede hændelser)
s.c:	Subkutan injektion
SD:	Standardafvigelse
SDMT:	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
SPMS:	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund .....	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning .....	6
5	Databehandling.....	7
6	Klinisk merværdi .....	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål .....	8
6.1.1	Gennemgang af studier.....	8
6.1.2	Resultater og vurdering .....	9
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	13
7	Andre overvejelser.....	14
8	Narrativ sammenligning med rituximab.....	14
9	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	15
10	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	16
11	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	16
12	Referencer.....	17
13	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	18
14	Versionslog.....	19
	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler .....	20
	Bilag 2: GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab ....	21
	Bilag 3: Liste over alvorlige uønskede hændelser .....	23

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til primær progressiv multipel sklerose (PPMS) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

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

Ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose blev på Medicinrådets møde den 30. maj 2018 ikke anbefalet som mulig standardbehandling. Medicinrådet og ansøger har indgået en aftale om at vurdere ocrelizumab til undergrupper af patienter med PPMS. Ansøger er blevet tilbudt at indsende en ny endelig ansøgning som svar på det kliniske spørgsmål i den oprindelige protokol, men hvor populationen er defineret som:

”Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS. Sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS-score mellem 3-5 og sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS-score mellem 5-6.5”.

Denne population er defineret således, da datagrundlaget betragtes som tilstrækkeligt for en vurdering af klinisk merværdi.

## 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 synsnedsættelse, 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 diagnosetidspunktet end patienter med RMS og rummer lige mange mænd og kvinder [3]. Ifølge tal fra Skleroseforeningen er gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for PPMS i Danmark ca. 51 år [4]. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer [3]. Ifølge tal fra det danske Skleroseregister der i september 2018 registreret 107 patienter med PPMS med alder under 50 år. Disse har i gennemsnit haft diagnosen i 8 år, og 12 år siden symptomdebut. Der er registreret 46 patienter med alder under 45 år, disse har i gennemsnit haft

diagnosen i 8 år og 11 år siden symptomdebut (tallene er udleveret efter kommunikation med den ansvarlige for registret).

#### *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 [5].

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

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 lysning af disse og dermed depletion af B-lymfocytter. Dermed har lægemidlet en immunmodulerende effekt.

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 febernedsættende, f.eks. paracetamol.

### 3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøgers ansøgning opfylder den præspecificerede protokol, der blev godkendt af Medicinrådet den 18. december 2017, dog med den tilføjelse, at populationen er defineret som i denne rapport's afsnit 1.

### 4 Litteratursøgning

Ansøger har den 18. januar 2018 gennemført en systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende primær progressiv multipel sklerose og ocrelizumab. Medicinrådets sekretariat vurderede at søgningen var i overensstemmelse med protokollen da ocrelizumab blev vurderet til patienter med PPMS (vurderingsrapport godkendt af Medicinrådet den 3. april 2018). Denne søgning er også accepteret som grundlag for herværende vurdering.

Ansøger identificerede via søgningen én publikation, som indgår i vurderingen af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandlingen af PPMS: ORATORIO (ocrelizumab mod placebo) [6].

**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 pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. 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

Samlet set betragtes det indleverede datagrundlag som tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af ocrelizumab til patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS. Denne population er valgt, da patienterne i ORATORIO-studiet var stratificeret på denne alder – dermed er det en præspecificeret subgruppe, hvor randomiseringen er bibeholdt, hvilket blev vurderet at give et tilstrækkeligt datagrundlag. Der er følgende bemærkninger:

- Protokollen specificerer, at fagudvalget ønsker effekten på ”25 fods gangtest” og ”overekstremitetsfunktion” opgjort som andelen af patienter *uden* 20 % forværring. Ansøger har indleveret data som andelen af patienter *med*  $\geq 20$  % forværring, hvilket fagudvalget har accepteret i forbindelse med vurderingen for subgruppen. Den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel er bibeholdt.
- For effektmålene livskvalitet og kognitiv funktion har ansøger ikke tilgængelige data for subgruppen af voksne patienter *i alderen 45 år eller yngre med PPMS*. Effekten af ocrelizumab på disse effektmål betragtes som ikke-dokumenterbar.
- EMAs EPAR beskriver adskillige usikkerheder omkring overholdelse af studieprotokollen [8]. Dette er ikke medtaget i vurderingen af evidensens kvalitet, da det er usikkert, hvordan disse overtrædelser påvirker de enkelte effektmål.
- Fagudvalget vurderer ikke, at der er biologisk plausibilitet for at sætte grænsen ved netop 45 år.
- Ansøger har indsendt data for og analyser af patienter i alderen 50 år eller yngre med PPMS (se afsnit 7) samt data for patienter med og uden T1-Gd+ læsioner på MR scanninger ved baseline. Disse er et mål for inflammatorisk aktivitet. Studiepopulationen fra ORATORIO var ikke stratificeret efter aldersgruppen  $\leq 50$  år eller tilstedeværelse af T1-Gd+ læsioner. Medicinrådet vurderer derfor, at datagrundlaget for disse populationer ikke er tilstrækkeligt for en vurdering af klinisk merværdi.
- Da den prædefinerede subgruppe af patienter under 45 år var en stratificeringsvariabel i det kliniske studie, er det ikke nødvendigt eller relevant at korrigere for multiplicitet.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter i alderen 45 år eller yngre med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo?

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter i alderen 45 år og yngre med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo (meget lav evidenskvalitet).

#### 6.1.1 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 [6].

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

Primære effektmål:

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

Sekundære effektmål:

- 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.

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

Subgruppeanalyser for patienter i alderen  $\leq 45$  år for effektmålene vedvarende sygdomsforværring (målt efter 12 og 24 uger), 25 fods gangtest, overekstremitetsfunktion ved 9-HPT, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Desuden er en liste over samtlige alvorlige uønskede hændelser i subgruppen fremsendt, denne kan findes som bilag 4.

##### *Population*

Subgruppen af patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS er på 118 patienter fra placebo-gruppen og 230 patienter fra ocrelizumab-gruppen. Ansøger har indsendt data vedr. subgruppernes baselinekarakteristika (tabel 1).



**Table 1:** Patientkarakteristika for subgruppepopulationen af patienter i alderen 45 år eller yngre i ORATORIO

	<b>Interventionsgruppe (n=230)</b>	<b>Kontrolgruppe (n=118)</b>
Gennemsnitlig sygdomsvarighed siden MS-debut (år) ± SD	6,3 ± 3,3	5,5 ± 3,6
Gennemsnitlig tid siden PPMS-diagnose (år) ± SD	2,6 ± 2,7	2,3 ± 3,3
Gennemsnitlig EDSS-score ± SD	4,7 ± 1,2	4,7 ± 1,2
Ingen tidligere behandling med DMT (%)	200 (87)	104 (88,1)

Fagudvalget vurderer, at subgruppepopulationen er svarende til de PPMS patienter i alderen 45 år eller yngre i Danmark, hvor behandling med ocrelizumab vil være relevant i henhold til EMAs indikation for lægemidlet.

### 6.1.2 Resultater og vurdering

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

#### *Vedvarende sygdomsforværring ≤45 år (kritisk)*

I subgruppen af patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS havde 30,9 % (71 af 230 patienter) og 41,5% (49 ud af 118) i hhv. ocrelizumab og placebogruppen vedvarende sygdomsforværring bekræftet over 12 uger fra baseline til uge 120. Punkttestimatet er større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Hazard ratioen er på 0,64 [0,45;0,92], hvilket indikerer en lille klinisk merværdi ved ocrelizumab overfor placebo. Ansøger har desuden fremsendt data for vedvarende sygdomsforværring bekræftet over 24 uger. Her er den absolutte forskel mellem grupperne -10,7 % [-21,7; -0,2] med en HR på 0,61 [0,42;0,90]. Fagudvalget kommenterer, at disse data bekræfter robustheden af data i nedenstående tabel, hvilket er relevant da vurderingen er baseret på en subgruppe.

**Table 2:** Vurdering af klinisk merværdi: vedvarende sygdomsforværring ≤ 45 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-10,6 [-21,4;0,1] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	HR 0,64 [0,45;0,92]
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Se afsnit 6.1.3		

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.

Samlet vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en **lille klinisk merværdi** vedr. vedvarende sygdomsforværring for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS.

*Alvorlige uønskede hændelser, SAEs (kritisk)*

Her har 18,3 % af 230 patienter (i alt 42 patienter) behandlet med ocrelizumab og 13,3 % af 113 patienter (i alt 15 patienter) behandlet med placebo haft alvorlige uønskede hændelser. Den absolutte effektforskelle er således større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. En odds ratio på 1,46 [0,77; 2,76] indikerer derimod ingen merværdi af ocrelizumab sammenlignet med placebo.

**Tablet 3:** Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser ≤ 45 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 procentpoint		5 [-3,0;12,99] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	OR 1,46 [0,77; 2,76]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Se afsnit 6.1.3		

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 [8], men vurderer ikke, at incidensen er stor nok til en generel bekymring på baggrund af de tilgængelige data.

Samlet vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. alvorlige uønskede hændelser for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, idet de relative effektforskelle ikke indikerer en negativ merværdi. Fagudvalget har kvalitativt vurderet samtlige rapporterede SAEs (vedlagt som bilag 4) og finder at omfanget og kvaliteten ikke berettiger at tildele en negativ merværdi. Fagudvalget noterer, at ingen tilfælde af brystkræft blev rapporteret i denne subgruppe. Fagudvalget noterer, at der optræder tilfælde af agranulocytose i gruppen af patienter behandlet med ocrelizumab, hvilket er en relevant og alvorlig uønsket hændelse ved B-celle depletion. Fagudvalget ser dog ikke tendenser stærke nok til at tildele en negativ merværdi, til at specificke, meget alvorlige hændelser optræder i højere grad i gruppen af patienter behandlet med ocrelizumab end placebo.

*Frafald på grund af bivirkninger (vigtig)*

Frafaldet for ocrelizumab og placebo var henholdsvis på 2,6 % af 230 og 1,8 % af 113 patienter. Den absolutte effektforskelle er således mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. En odds ratio på 1,49 [0,3;7,5] indikerer ligeledes ingen klinisk merværdi af ocrelizumab overfor placebo.

**Table 4:** Vurdering af klinisk merværdi: Frafald på grund af bivirkninger ≤ 45 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		0,8 [-2,4;4,0] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	OR 1,49 [0,3;7,5]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Se afsnit 6.1.3		

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.

Samlet vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. frafald på grund af bivirkninger for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, idet hverken de absolutte eller relative effektforskelle indikerer en merværdi. Fagudvalget noterer, at der er så få patienter som falder fra studiet p.g.a. bivirkninger, at den statistiske sammenligning for subgruppen ikke er meningsfyldt.

#### 25 fods gangtest (vigtig)

Fagudvalget har ønsket at vurdere effekten af ocrelizumab målt ved en funktionel test, 25 fods gangtest. 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* ≥ 20 % forværring bekræftet over 12 uger, hvilket fagudvalget har accepteret i forbindelse med vurderingen for subgruppen og har bibeholdt den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Andelen af patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS *med* en forværring på ≥ 20 % i 25 fods gangtesten var på 45,7 % (105 af 230) og 61,0% (72 ud af 118) i hhv. ocrelizumab og placebogruppen. Den absolutte forskel er dermed på 15,3 procentpoint [-26,3;-4,5], hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel til fordel for ocrelizumab. Hertil indikerer hazard ratioen (HR) på 0,64 [0,47;0,86] en vigtig klinisk merværdi ved ocrelizumab overfor placebo.

**Table 5:** Vurdering af klinisk merværdi: 25 fods gangtest ≤ 45 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-15,3 [-26,3;-4,5] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	HR 0,64 [0,47;0,86]
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	

	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Se afsnit 6.1.3		

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.

Samlet vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en **vigtig klinisk merværdi** vedr. 25 fods gangtesten for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS.

*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, hvilket fagudvalget har accepteret i forbindelse med vurderingen for subgruppen og har bibeholdt den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Andelen af patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS med  $\geq 20$  % forværring bekræftet over 12 uger var på 18,3 % (42 ud af 230) for patienter behandlet med ocrelizumab og 32,2 % (38 ud af 118) for patienter, som modtog placebo. Dette svarer til en absolut forskel på 13,9 [-23,7;4,1] procentpoint, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel til fordel for ocrelizumab. Hertil indikerer hazard ratioen på 0,48 [0,31;0,75] en vigtig klinisk merværdi af ocrelizumab overfor placebo.

**Tablet 6:** Vurdering af klinisk merværdi: Overekstremitetsfunktion  $\leq 45$  år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-13,9 [-23,7;-4,1] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	HR 0,48 [0,31;0,75]
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Se afsnit 6.1.3		

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.

Samlet vurderer fagudvalget, at ocrelizumab har en **vigtig klinisk merværdi** vedr. overekstremitetsfunktion målt ved 9 Hole Peg Test for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS.

*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). Ved ansøgning for subgruppen af voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS har ansøger ikke indleveret nye data vedr. kognitiv funktion.

Fagudvalget vurderer derfor, at ocrelizumab har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** vedr. kognitiv funktion for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS.

#### *Livskvalitet, MSQOL-54 (vigtig)*

Fagudvalget har ønsket at vurdere ocrelizumabs effekt på livskvalitet målt ved det sygdomsspecifikke og validerede instrument, MSQOL-54. Ved ansøgning for subgruppen af voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS har ansøger ikke indleveret data vedr. livskvalitet.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at der er **en ikke-dokumenterbar merværdi** på effektmålet livskvalitet mellem ocrelizumab og placebo for patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS.

#### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet blev samlet set vurderet som værende meget lav, da data for den samlede population af PPMS patienter blev vurderet, i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for ocrelizumab til primær progressiv multipel sklerose”. Dette niveau af evidenskvalitet blev bestemt af det laveste evidensniveau for et af de kritiske effektmål, nemlig **meget lav** for alvorlige uønskede hændelser. For dette effektmål blev data for den samlede population også benyttet i vurderingen af subgruppen af patienter under 45 år. Derfor vil evidensens kvalitet samlet set også kun kunne vurderes som **meget lav** for subgruppen af patienter under 45 år.

Der er derfor ikke foretaget vurderinger for hvert enkelt effektmål for subgruppen af patienter under 45 år.

Overvejelser angående evidensens kvalitet for den samlede population af patienter med PPMS er vedlagt som bilag 2.

#### 6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Vigtighed	Merværdi
Vedvarende sygdomsforværring	Kritisk	Lille
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Ingen
Frafald på grund af bivirkninger	Vigtig	Ingen
25 fods gangtest	Vigtig	Vigtig
Overekstremitetsfunktion, 9 Hole Peg Test	Vigtig	Vigtig
Kognitiv funktion: Symbol Digit Modality Test	Vigtig	Ikke-dokumenterbar
Livskvalitet	Vigtig	Ikke-dokumenterbar

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter i alderen 45 år og yngre med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget lægger vægt på, der var en vigtig klinisk merværdi på to vigtige effektmål, nemlig gangtest og overekstremitetsfunktion. Desuden bemærker fagudvalget, at der ikke var en negativ merværdi på effektmål vedrørende bivirkninger, hvilket er meget fordelagtigt, eftersom komparator er placebo. Samlet set mener fagudvalget, at merværdien på disse fire effektmål trækker den samlede vurdering op på en vigtig klinisk

merværdi, selvom der var en lille merværdi på det ene kritiske effektmål, vedvarende sygdomsforværring. Fagudvalget mener, at der for denne population er en favorabel balance mellem effekt og bivirkninger. Fagudvalget lægger vægt på, at der er tale om en gruppe yngre patienter med en alvorlig, fremadskridende sygdom, hvor der ikke findes nuværende behandlingsmuligheder.

## 7 Andre overvejelser

I den endelige ansøgning har ansøger, ud over data på patienter i alderen 45 år og yngre, indleveret data på tre andre subpopulationer, som svar på spørgsmålet om, populationen kan afgrænses yderligere:

- Patienter i alderen 50 år og yngre
- Patienter i alderen 45 år og yngre med T1-Gd+ læsioner ved baseline
- Patienter i alderen 50 år og yngre med T1-Gd+ læsioner ved baseline.

Disse subgrupper var ikke præspecificerede i ORATORIO-protokollen. Da patienterne i studiet ikke var stratificerede på alder 50 år eller yngre eller T1-Gd+ læsioner ved baseline, er randomiseringen ikke bevaret for disse subgrupper. Det betyder, at resultaterne af disse subgruppeanalyser i yderste konsekvens er at sammenligne med observationelle data. Det er ikke muligt at indsnævre populationen yderligere på det tilgængelige datagrundlag.

Fagudvalget understreger at aldersgrænsen på 45 år er arbitrær, da der ikke er biologisk plausibilitet for en så skarp aldersgrænse. Fagudvalget mener, at en klinisk vurdering som omfatter sygdomsvarighed, klinisk og radiologisk aktivitet bør indgå i vurderingen af den enkelte patient.

## 8 Narrativ sammenligning med rituximab

### *Formål med dette afsnit og proces*

I protokollen ønskede Medicinrådet en narrativ sammenligning med andre lægemidler, der har været afprøvet til PPMS. Sammenligningen med rituximab baseres ikke på data indsendt af ansøger, men er udført af fagudvalget i samarbejde med Medicinrådets sekretariat.

### *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 indeholder prædefinerede subgruppeanalyser for patienter i alderen < 51 år med T1-Gd+ læsioner. Studiet af ocrelizumab er et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret multicenter studie, som blev publiceret i 2017 [6]. I den narrative analyse her tages udgangspunkt i data fra studiet af ocrelizumab til PPMS, EPAR'en for ocrelizumab og data-on-file fra ansøger.

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.

### Resultater

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

**Tablet 10:** Karakteristika for placebogrupeerne ved baseline i de to studier af hhv. ocrelizumab og rituximab

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

I studiet af rituximab blev der udført planlagte subgruppeanalyser af patienter opdelt på alder (< 51 år og ≥ 51 år) og tilstedeværelse eller fravær af T1-Gd+ læsioner [9]. De patienter, som indgik i studiet, var dog ikke stratificeret på alder eller T1-Gd+ læsioner. Effekten af rituximab på vedvarende sygdomsprogression var signifikant bedre end placebo for de yngste patienter med T1-Gd+ læsioner.

### Narrativ sammenligning og fagudvalgets konklusion

Hvad angår effektmålet CDP er der i den narrative analyse af den samlede population ikke væsentlige forskelle. Begge studier indikerer, at yngre patienter har bedre effekt af behandlingen end ældre patienter.

Fagudvalget finder, at der ud fra de narrativt vurderede data ikke er evidens for, at rituximab er mindre effektivt end ocrelizumab til yngre patienter med PPMS.

Fagudvalgets ønsker, at effekten af rituximab til PPMS bliver undersøgt i kliniske studier.

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

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter i alderen 45 år og yngre med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo (meget lav evidenskvalitet). Denne vurdering er baseret på analyser af en prædefineret subgruppe.

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

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab giver en **lille klinisk merværdi** for patienter i alderen 45 år og yngre med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo (meget lav evidens kvalitet). Denne vurdering er baseret på analyser af en prædefineret subgruppe.

Baggrunden for denne vurdering er:

- Medicinrådet lægger vægt på, at der er en lille klinisk merværdi på det kritiske effektmål ”vedvarende sygdomsprogression”.
- I henhold til Medicinrådets metoder har Medicinrådet ikke på dette trin i processen inddraget det forhold, at der er tale om en alvorlig, fremadskridende sygdom uden godkendte behandlingsmuligheder.

## 11 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen nuværende behandlingsvejledning for primær progressiv multipel sklerose.



## 12 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. Scleroseforeningen. Få alle tallene om sklerose [internet]. 2018 [citeret 30. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.scleroseforeningen.dk/viden-og-nyt/hvad-er-sclerose/fa-alle-tallene-om-sclerose>
5. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
6. 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>
7. Roche. Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi for Ocrevus® (ocrelizumab) til behandling af en sub-gruppe af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, grad af handicap og radiologiske fund, der er ka. 2018.
8. EMA. EPAR ocrelizumab. 2017.
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.

## 13 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Lars Kristian Storr Overlæge, ph.d.	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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
Jeppe Romme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Elisabeth Penninga Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Malene Kappen Krüger Patientrepræsentant	Danske Patienter
Marie Lynning Patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland Sclerosebehandlingsregistret Dansk Neurologisk Selskab

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

## 14 Versionslog

Version	Dato	Ændring
3.0	12.12.2018	I denne version er Rådets vurdering af den kliniske merværdi som lille og argumentation herfor indsat.
2.0	14.11.2018	I denne version indgår nye data for subpopulationen af patienter $\leq 45$ år på to effektmål ("frafald på grund af bivirkninger" og "alvorlige uønskede hændelser") fremsendt af ansøger og vurderet af fagudvalget. Fagudvalgets vurdering er indskrænket til den prædefinerede subpopulation af patienter $\leq 45$ år. En liste over alvorlige uønskede hændelser er vedlagt som bilag.
1.0	13.09.2018	Vurdering af klinisk merværdi forelagt Medicinrådet.

## Bilag 1: GRADE-evidensprofiler







### *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>	

## Bilag 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%)	<b>HR 0.76</b> (0.59; 0.98)	<b>3,8</b> [-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%)	<b>RR 0.92</b> (0.69; 1.25)	<b>-1,8</b> [-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%)	<b>RR 1.24</b> (0.58; 3.38)	<b>0,8</b> [-2,0; 3,5] procentpoint	 VERY LOW	Important
25 fods ganglest												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious	none	250/488 (51.2%)	99/244 (40.6%)	<b>HR 0,75</b> [0,61; 0,92]	<b>10,6</b> [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%)	<b>HR 0,56</b> [0,41; 0,78]	<b>10,0</b> [3,7; 16,4] procentpoint	 VERY LOW	Important
Kognitiv funktion												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	none	281	127	N/A	mean <b>1.448 lower</b> [2.82 lower; 0.08 lower] point	 VERY LOW	Important
Livskvalitet Physical component score												

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 Mental component score												
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

### Bilag 3: Liste over alvorlige uønskede hændelser

#### **SAE – OCRLIZUMAB treatment ≤ 45 år**

\*10 SAEs ud af 42 vurderet af investigator som 'caused by study drug'

*Patient 1*

PNEUMONIA\*

FEBRILE NEUTROPENIA\*

PNEUMONIA\*

*Patient 2*

BACK PAIN

*Patient 3*

GASTRIC ULCER HAEMORRHAGE

*Patient 4*

DYSPNOEA

URINARY TRACT INFECTION

INFUSION RELATED REACTION\*

*Patient 5*

FEMORAL NECK FRACTURE

*Patient 6*

MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE

*Patient 7*

ANAEMIA

*Patient 8*

MIGRAINE

*Patient 9*

BRONCHOPNEUMONIA\*

*Patient 10*

ANKLE FRACTURE

*Patient 11*

UPPER LIMB FRACTURE

*Patient 12*

POSTOPERATIVE FEVER

*Patient 13*

GASTROENTERITIS

DRUG INTOLERANCE

*Patient 14*

SUBDURAL HAEMATOMA

*Patient 15*

MYOCARDIAL INFARCTION

*Patient 16*

POST LUMBAR PUNCTURE SYNDROME

AGRANULOCYTOSIS

*Patient 17*

HAEMORRHAGE INTRACRANIAL

*Patient 18*

OEDEMA PERIPHERAL

ABDOMINAL PAIN LOWER

DIARRHOEA

*Patient 19*

MULTIPLE SCLEROSIS

*Patient 20*

METRORRHAGIA

*Patient 21*

PYELONEPHRITIS ACUTE

PYELONEPHRITIS ACUTE

*Patient 22*

RADIUS FRACTURE

*Patient 23*

MICROCYTIC ANAEMIA

*Patient 24*

TRIGEMINAL NEURALGIA

TRIGEMINAL NEURALGIA

*Patient 25*

DEPRESSION SUICIDAL

*Patient 26*

SYNCOPE

*Patient 27*

URINARY TRACT INFECTION

*Patient 28*

CERVICAL POLYP

*Patient 29*

INFECTIOUS COLITIS\*

PERITONITIS\*

*Patient 30*

POST PROCEDURAL CELLULITIS

*Patient 31*

PNEUMONIA ASPIRATION

*Patient 32*

PANCREATITIS ACUTE

*Patient 33*

FIBULA FRACTURE

*Patient 34*

GASTROINTESTINAL INFECTION\*

*Patient 35*

TRIGEMINAL NEURALGIA

TRIGEMINAL NEURALGIA

*Patient 36*

PARTIAL SEIZURES WITH SECONDARY GENERALISATION\*

*Patient 37*

MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE\*

*Patient 38*

GASTROINTESTINAL POLYP HAEMORRHAGE

*Patient 39*

FAECALOMA

URINARY RETENTION

*Patient 40*

PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

*Patient 41*

DEHYDRATION

SEIZURE

*Patient 42*

TIBIA FRACTURE



**SAE – Placebo treatment ≤ 45 år**

\*4 SAEs ud af 15 vurderet af investigator som ‘caused by study drug’

*Patient 1*

FATIGUE

*Patient 2*

MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE\*

*Patient 3*

TACHYCARDIA

URINARY RETENTION

*Patient 4*

PARALYSIS

*Patient 5*

URINARY RETENTION

UROSEPSIS\*

*Patient 6*

FEMUR FRACTURE

*Patient 7*

HEPATITIS VIRAL

*Patient 8*

URINARY TRACT INFECTION

NEPHROLITHIASIS

URINARY TRACT INFECTION

*Patient 9*

LUNG NEOPLASM

*Patient 10*

ROAD TRAFFIC ACCIDENT

*Patient 11*

SINUSITIS

*Patient 12*

DRUG-INDUCED LIVER INJURY

CONSTIPATION

*Patient 13*

GAIT DISTURBANCE

ILEUS

PNEUMONIA

PNEUMONIA\*

SEPTIC SHOCK\*

*Patient 14*

SEIZURE

*Patient 15*

DEEP VEIN THROMBOSIS