

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 Leukoencefalopati
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 febernedsættende, 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 (≤ 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.

	Interventionsgruppe (n=488)	Kontrolgruppe (n=244)
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	Forskel mellem grupperne på MFIS kognitiv fatigue subskala -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.

Tabel 7A. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (SF-36 Physical Component Score) – vigtigt effektmål		
	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.		

Tabel 7B. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (SF-36 Mental Component Score) – vigtigt effektmål		
	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 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
Patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler





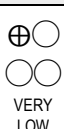
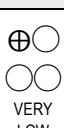
12.1 Cochrane Risk of Bias





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">• <u>Lav risiko for bias</u>	"Randomization that was stratified according to geographic region and age was performed"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	"centrally by an independent interactive Web-response system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	"double-blind treatment"
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	"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">• Lav risiko for bias for sygdomsforværring, alvorlige bivirkninger og frafald pga bivirkninger. Høj risiko for bias for øvrige effektmål	"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">• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>	

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 ^a	not serious	serious ^a	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 ^a	not serious	very serious ^e	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 ^a	not serious	very serious ^e	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 ^b	serious ^a	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 ^b	serious ^a	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 ^c	serious ^a	serious ^d	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 ^c	serious ^a	not serious	serious ^a	none	292	128	N/A	mean 0.38 higher [1.05 lower; 1.80 higher] point	  VERY LOW	
Livskvalitet MCS												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	Not serious	none	292	128	N/A	mean 3.32 higher (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