

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende ocrelizumab
som mulig
standardbehandling til
subgrupper af patienter
med primær progressiv
multipel sklerose

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 mulig 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.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30.01.2019
Ikrafttrædelsesdato	30.01.2019
Dokumentnummer	40274
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 30.01.2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
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.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler ocrelizumab som mulig standardbehandling til voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med primær progressiv multipel sklerose (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.

Medicinrådet vurderer, at der for denne population er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, ocrelizumab forventes at have.

Medicinrådet anbefaler, at der i klinikken systematisk indsamles relevante effekt- og bivirkningsdata for patienter med PPMS i alderen 45 år og yngre, der sættes i behandling med ocrelizumab. Efter 2 års dataindsamling vil Medicinrådet tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde.

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

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

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende ocrelizumab som mulig standardbehandling til subgrupper af patienter med PPMS er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk sygdom med en prævalens på omkring 14.500 i Danmark og en incidens på 400-500 nye tilfælde om året. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsomt fremadskridende symptomer uden forbedring.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ocrelizumab til attackvis multipel sklerose”, bilag 3.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om ocrelizumab fra Roche den 20. august 2018.

Vurderingen har haft to udvidede faglige clockstops. Det første var mellem 13. september 2018 og 7. november 2018, det andet mellem 14. november 2018 og 28. november 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af ocrelizumab på 13 uger og 5 dage, opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning og fratrukket perioderne med clockstop.

5 Medicinrådets vurdering af samlet 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.

For denne subgruppe af patienter er de kliniske effekter større end for den samlede population af patienter med PPMS på flere effektmål. Medicinrådet lægger vægt på, at der er en lille klinisk merværdi på det kritiske effektmål ”vedvarende sygdomsprogression”.

6 Høring

Ansøger har den 2. januar 2019 meddelt, at de vælger at tage rapporten til efterretning uden yderligere kommentarer.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med ocrelizumab er højere end omkostningerne for ingen sygdomsmodificerende behandling. Meromkostningerne er hovedsageligt drevet af lægemiddelomkostningerne for ocrelizumab. Meromkostningerne er i det første behandlingsår ca. 188.000 kr. pr patient og en smule lavere i de efterfølgende år. Budgetkonsekvenserne per år estimeres til ca. 8,5 mio. kr. det første år, ca. 22 mio. kr. det andet år og ca. 21 mio. kr. det tredje år. Estimerterne er baseret på AIP.

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

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger og aftaleprisen for ocrelizumab. Aftaleprisen er lavere end AIP, og Amgros har indgået en aftale med ansøger om en pris, der er lavere end AIP og lavere end prisen for ocrelizumab, da lægemidlet blev vurderet til den samlede population af patienter med PPMS.

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

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, ph.d.	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
Medlemmer	Udpeget af
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

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, Jeppe Schultz Christensen, Tenna Bekker, Bettina Fabricius Christensen, Jan Odgaard-Jensen.

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til subgrupper af patienter med PPMS
- Ansøgers endelige ansøgning
- Tillæg til endelig ansøgning: supplerende data
- Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til PPMS
- Tillæg til protokol for subgrupper af patienter med PPMS

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2019
Firma	Roche (ansøger)
Lægemiddel	Ocrelizumab (Ocrevus)
Indikation	Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling til voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5.

Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med placebo giver:

- Lille klinisk merværdi til patientpopulation

Amgros vurderer at der for patientpopulationen er et rimeligt forhold til den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder sammenlignet med behandling med placebo.

Meromkostninger drives af prisen på ocrelizumab (Ocrevus).

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af ocrelizumab (Ocrevus) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for ocrelizumab (Ocrevus).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5.	Placebo	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt

Konklusionen er baseret på at Medicinerådet har valgt placebo som komparator for patientpopulationen, og vurderingen af meromkostninger og klinisk værdi beror på denne.

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for ocrelizumab (Ocrevus). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo for patientgruppen:

- Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5.

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for ocrelizumab (Ocrevus) for nævnte population.

Tabel 2: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, AIP, DKK.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2+
Ocrelizumab (Ocrevus)	Lægemiddel	169.858	169.791
	Ydelser på hospital	13.528	11.232
	Patienttid og transport	5.688	4.163
	Total	188.801	185.186
Placebo		0	0
Inkrementel omkostning		188.801	185.186

Diskonteres omkostningerne med 4 % vil de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling) være på ca. 180.000 kr.

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 8,5 mio. DKK år et, 22 mio. DKK år to og ca. 35 mio. DKK år tre.

Kontrakt- og markedsforhold

Amgros har efter udbud indgået en aftale med Roche om indkøb af ocrelizumab (Ocrevus) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Amgros vurdering af ocrelizumab (Ocrevus) resulterer i meromkostninger sammenlignet med placebo.

OCRELIZUMAB (OCREVUS)

PRIMÆR PROGRESSIV
MULTIPEL SKLEROSE

OPSUMMERING

Baggrund

Ocrelizumab (Ocrevus) er et syntetisk immunmodulerende middel til behandling af recidiverende multipel sklerose (RMS) og primær progressiv multipel sklerose (PPMS). I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne forbundet med behandling med ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling) til voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med PPMS, med sygdomsvarighed på maks. 10 år for patienter med EDSS score på 3-5 og patienter med sygdomsvarighed på maks. 15 år for patienter med EDSS score på 5-6,5.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie Amgros vurderer er mest sandsynligt er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med placebo ca. 180.000 DKK per år.

De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling til ansøgte indikation vil være på 8,5 mio. DKK år et, 22 mio. DKK år to og 35 mio. DKK år 3.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med ocrelizumab (Ocrevus) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med placebo. Meromkostninger er i denne analyse er i højere grad drevet af lægemiddelomkostninger for ocrelizumab (Ocrevus).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekets indkøbspris
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RMS	Recidiverende multipel sklerose
RRMS	Recidiverende remitterende multipel sklerose
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose

INDHOLD

1. Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af primær progressiv multipel sklerose	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3. Resultater	13
----------------------	-----------

4. budgetkonsekvenser	14
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af ansøgers budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	15

5. Diskussion	17
----------------------	-----------

Referencer	18
-------------------	-----------

LOG

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

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	20-08-2018
Endelig rapport færdig:	10-12-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	112 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen Lianna Christensen Line Brøns Jensen Mark Friborg

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1. Baggrund

Ocrelizumab (Ocrevus) er godkendt af Europakommissionen til behandling af recidiverende multipel sklerose (RMS) og primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Roche er markedsføringstilladelsesindehaver af ocrelizumab (Ocrevus) og har den 20. august 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling af primær progressiv multipel sklerose (PPMS) på danske hospitaler. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af PPMS i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med behandling med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling).

1.2 Patientpopulation

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker. Ocrelizumab (Ocrevus) kan anvendes til både PPMS, som denne afrapportering vedrører, og RMS, som behandles i en anden afrapportering (1).

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnostidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer (1). Ifølge tal fra det danske Skleroseregister er 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(2).

1.3 Behandling af primær progressiv multipel sklerose

Behandling med ocrelizumab (Ocrevus)

Indikation

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

Ocrelizumab (Ocrevus) er i forvejen indiceret til behandling af voksne patienter med attackvis multipel sklerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller ved radiologiske fund(3).

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

1.3.1 Komparator

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

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med primær progressiv multipel sklerose. 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	Placebo

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende population:

- Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med primær progressiv multipel sklerose. 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

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med ocrelizumab (Ocrevus) med ingen medicinsk behandling. Analysen vurderes i følgende afsnit.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med ocrelizumab (Ocrevus) per år for de første to behandlingsår. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på sygehusene til behandling af PPMS-patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet, løbende kontroller på sygehuse og bivirkningsrelaterede omkostninger i almen praksis samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

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

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

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

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Amgros' vurdering

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

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Da analysens tidshorisont strækker sig over to år, er det jf. Amgros retningslinjer relevant at diskontere udgifter, der afholdes i år 2. Ansøger har anvendt en diskonteringsrente på 4 %.

Amgros' vurdering

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

2.1.3 Omkostninger

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

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

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriiser er på AIP-niveau.

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

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

Tablet 2 Anvendte lægemiddelpriiser, AIP, DKK

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)	Kilde
Ocrelizumab	300 mg hætteglas	1	42.413,91	Medicinpriser.dk (Ocrevus)*
Methylprednisolon	200 mg hætteglas	1	131,91	Medicinpriser.dk (Depo-medrol)*
Fexofenadin	180 mg tabletter	100	137,80	Medicinpriser.dk (Altifex)*

*03-12-2018

Ansøgers estimerede dosering per patient fremgår af tabel 2.

Tablet 3 Dosering per patient

Lægemiddel	Dosering	Dosis per år
Ocrelizumab (Ocrevus)	Initial dosis på 300 mg iv., efterfulgt af yderligere 300 mg to uger senere. Følgende doser gives hver 6. måned og er på 600 mg.	1200 mg
Ingen sygdomsmodificerende behandling (Placebo)	N/A	N/A

Amgros' vurdering

Doseringen af ocrelizumab (Ocrevus) er i tråd med lægemidlets SmPC. Amgros vurderer derfor, at de indlagte estimater er acceptable.

Hospitalsomkostninger

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

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

Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger for ambulante kontakter baseret på DRG-takster. Patientens forløb begynder med, at han/hun konsulteres af en læge og en sygeplejerske og får lavet en MR-skanning og taget

blodprøver. Igennem hele analysen antager ansøger, at læge- og sygeplejerskebesøget er inkluderet i DRG-taksten for et ambulant neurologisk besøg.

Når en patient skal have selve behandlingen via en infusion af ocrelizumab (Ocrevus), er dette takseret med den DRG-taksten (MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år: 01MA98). Ansøger mener ikke, at den almindelige DRG-takst afspejler den reelle omkostning til en infusion/behandling, hvis den strækker sig over lang tid. Derfor har ansøger yderligere antaget, at der for infusioner over 1,5 time tillægges værdien af 50% sygeplejersketid.

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

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

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

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

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

De af ansøger estimerede hospitalsomkostninger er illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 4: Hospitalsomkostninger estimeret af ansøger (udiskonterede), DKK.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2
Ocrelizumab (Ocrevus)	Opstart	6.544	0
	Behandling	13.280	8.970
	Kontrol	8.272	12.408
	MR-skanninger	2.288	2.288
	I alt	30.384	23.666
Placebo	<i>Intet inkluderet</i>	0	0

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

Amgros' vurdering

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt. Klinikkerne fandt, at det estimerede antal hospitalskontakter, og karakteren af disse, formentlig vil stemme overens med dansk klinisk praksis såfremt ocrelizumab (Ocrevus) anbefales som standardbehandling. Amgros har på baggrund af dialogen med klinikkerne dog valgt at korrigere enkelte antagelser vedr. hospitalsomkostningerne. Disse korrektioner gennemgås i det følgende:

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

Med ændringerne i DRG-systemet pr. 1. januar 2018 skelnes ikke længere mellem ambulante (DAGS) og stationære (DRG) takster. Det betyder at taksterne for medicingivning ved intravenøs infusion med diagnosekoden DG359C (Progressiv dissemineret sklerose) er gået fra 2.161 kr. i 2017 til 4.136 kr. i 2018.

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

Amgros har derfor valgt at værdisætte et ambulantly besøg til DAGS-taksten DG30M (aktionsdiagnose: DG359C, procedurekode: BWAA62) fra 2017 på 2.160 kr., da omkostningerne forbundet med den underliggende aktivitet i dette tilfælde formodes at afspejle taksten bedre end den meget heterogene DRG-takst fra 2018. Taksten er PL-reguleret til 2.176,1 kr. Desuden er tillagt en almindelig blodprøve pr. behandling med ocrelizumab (Ocrevus).

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

De af Amgros estimerede administrationsomkostninger forbundet med ocrelizumab (Ocrevus) i år 1 og år 2 er illustreret i tabellen nedenfor.

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

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2+
Ocrelizumab (Ocrevus)	Opstart ¹	4.584	0
	Administration	4.352	4.352
	Kontrol	4.592	4.592
	MR-skanninger	0	2.288
	I alt	13.528	11.232
Placebo	<i>Intet inkluderet</i>	0	0

Omkostninger afholdt i almen praksis

På baggrund af interview med en kliniker har ansøger estimeret, hvilke bivirkninger ved ocrelizumab (Ocrevus), som er behandlingskrævende og dermed er forbundet med en omkostning. For ocrelizumab (Ocrevus) gælder det, at 5,9 % af patienterne får herpes i løbet af behandlingsforløbet (4). Ansøger har estimeret at behandling af herpes foregår i regi af almen praksis med efterfølgende behandling med valaciclovir.

Amgros' vurdering

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

¹ Inkl. første behandling, MR-skanning og LAB-test

Patienttid og transport

Ansøger antager, at en infusion tager mellem 4,5 og 5,5 time inklusiv præmedicineringen og den efterfølgende observationstid. Samtidig antages, at et lægebesøg tager 45 minutter og at et sygeplejerskebesøg tager 30 minutter. Desuden antages, at et kontrolbesøg og en MR-skanning gennemsnitligt varer 30 minutter hver. Dertil er lagt en transporttid for patienterne på 1,5 time per besøg. Ansøger har anvendt Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger til at værdisætte patienternes tidsforbrug.

Amgros' vurdering

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

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet nogen relevante sensitivitetsanalyser.

De samlede meromkostninger påvirkes mest af prisen på ocrelizumab (Ocrevus). Desuden spiller metoden til opgørelsen af hospitalsomkostninger en væsentlig rolle.

3. RESULTATER

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

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Administrationsomkostningerne estimeres gennem en PL-reguleret DAGS-takst, da Amgros vurderer, at de af ansøger anvendte takster ikke afspejler de faktiske omkostninger som administration af ocrelizumab (Ocrevus) medfører.
- Justering af patientens transporttid.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling) er på 188.801 kr. i år 1. I de følgende år er de gennemsnitlige meromkostninger stort set identiske.

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

Tabel 2: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, udiskonterede, AIP, DKK.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2+
Ocrelizumab (Ocrevus)	Lægemiddel	169.858	169.791
	Ydelser på hospital	13.528	11.232
	Patienttid og transport	5.688	4.163
	Total	188.801	185.186
Placebo		0	0
Inkrementel omkostning		188.801	185.186

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

Diskonteres omkostningerne afholdt i år 2 med 4 % vil de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ocrelizumab (Ocrevus) sammenlignet med placebo (ingen sygdomsmodificerende behandling) være på ca. 178.000 kr. i år 2.

4. BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

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

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS.

Medicinrådets protokol for PPMS anslår, at der er omkring 14.500 patienter med MS i Danmark, hvoraf de 10-15% har PPMS, hvilket betyder, at prævalensen af danske PPMS patienter estimeres at være mellem 1.450 og 2.175 (gennemsnit 1.813 patienter). Ansøger antager at 12% af disse er 45 år eller yngre, svarende til ca. 218 patienter. Desuden antages 3 nye patienter pr. måned svarende til 72 patienter per år. Derfor er ansøgers estimat af populationen 290 patienter på 2 år, der kandiderer til ocrelizumab (Ocrevus), defineret i Medicinrådets protokol til behandling af voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med primær progressiv multipel sklerose. 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 5-6,6.

Af disse antager ansøger at 125 patienter i alt vil modtage behandling i år 1 og 165 patienter vil modtage behandling i år 2, svarende til et markedsoptag på 43 % i år 1 og 57 % i år 2.

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

Ansøger har ligeledes indsendt budgetkonsekvenser for PPMS-patienter ≤50 år.

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Medicinrådet har i protokollen defineret det forventede samlede antal patienter med PPMS. Dette estimat er ifølge ansøger behæftet med nogen usikkerhed, da ansøger ikke har kunne skaffe danske registerdata for antallet af PPMS-patienter.

Der er efterfølgende, fra Medicinrådets side, kontaktet det danske Skleroseregister, som i september 2018 har registeret 107 patienter med PPMS med alder under 50 år, og 46 patienter med alder under 45 år. På baggrund af dette udarbejder Amgros sin egen hovedanalyse af budgetkonsekvenser, med ansøgers antagelse af 72 nye patienter årligt og gradvist markedsoptag.

4.1.2 Estimat af ansøgers budgetkonsekvenser

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse (290 patienter) og markedsoptag (43 % i år 1 og 57 % i år 2) er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling til patienter med PPMS, illustreret i nedenstående tabel.

Tabel 3: Budgetkonsekvenser (udiskonterede), baseret på ansøgers estimater vedr. population og markedsoptag, ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling til patienter med PPMS, kr., AIP

Ansøgers estimat, gradvist markedsoptag		År 1	År 2
Ocrelizumab (Ocrevus) ikke standardbehandling	Antal patienter nye patienter	0	0
	Antal patienter i alt	0	0
	Omkostninger	0	0
Ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling	Antal nye patienter	125	165
	Antal patienter i alt	125	290
	Omkostninger	23.600.125	53.703.940
Budgetkonsekvens		23.600.123	53.703.940

Ud fra ansøgers estimater vedrørende patientpopulation og markedsoptag vil de samlede budgetkonsekvenser i år 1 være på ca. 23,6 mio. kr. og på 53,7 mio. kr. i år 2.

Forudsættes at alle 218 patienter behandles år 1, med efterfølgende stigning af 72 per år, vil budgetkonsekvenserne se således ud for 3 år.

Tabel 4: Budgetkonsekvenser (udiskonterede), baseret på ansøgers estimater vedr. population og et fuldt markedsoptag ved anbefaling af ocrelizumab (Ocrevus) som standardbehandling til patienter med PPMS, kr.

Ansøger estimat, fuldt markedsoptag		År 1	År 2	År 3
Ocrelizumab (Ocrevus) anbefales ikke som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	0	0	0
	Antal patienter i alt	0	0	0
	Omkostninger	0	0	0
Ocrelizumab (Ocrevus) anbefales som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	218	72	72
	Antal patienter i alt	218	290	362
	Omkostninger	41.158.618	53.703.940	67.037.332
Budgetkonsekvens		41.158.618	53.703.940	67.037.332

Hvis Ocrevus anbefales som standardbehandling, ansøgers estimat vedr. patientpopulationen holder stik og der forudsættes et fuldt markedsoptag, vil budgetkonsekvenserne i år 1 være ca. 41,1 mio. kr., år 2 vil de være ca. 53,7 mio. kr. og i år 3 vil det være på ca. 67 mio. kr.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har redigeret følgende i forhold til ansøgers analyse:

- Patientantal fra det danske Skleroseregister af antal patienter under 45 år
- Fuldt markedsoptag

I analysen antages fuldt markedsoptag for 3 år ved patientpopulationen, da der er tale om et færre antal patienter end ansøgers, og dermed en forventning om kapacitet til at behandle alle patienter. Der tages udgangspunkt i ansøgers estimat af 72 nye antal patienter per år.

Table 5: Amgros' estimat af budgetkonsekvenser (udiskonterede) ved PPMS patienter under 45 år baseret på det danske Skleroseregister og fuldt markedsoptag, kr.

Amgros' hovedanalyse		År 1	År 2	År 3
Patienter under 45 år				
Ocrelizumab (Ocrevus) anbefales ikke som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	0	0	0
	Antal patienter i alt	0	0	0
	Omkostninger	0	0	0
Ocrelizumab (Ocrevus) anbefales som standardbehandling	Antal patienter nye patienter	46	72	72
	Antal patienter i alt	46	118	190
	Omkostninger	8.684.846	21.851.948	35.185.340
Budgetkonsekvens		8.684.846	21.851.948	35.185.340

Ved patienter under 45 år vil budgetkonsekvenserne ved fuldt markedsoptag år 1 være på ca. 8,5 mio. kr. I år 2 vil de være på ca. 22 mio. kr. og i 3 år vil budgetkonsekvenserne være på ca. 35 mio. kr.

5. DISKUSSION

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

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Fremtidige rabatter på ocrelizumab (Ocrevus), vil derfor have en stor betydning for de samlede behandlingsomkostninger og budgetkonsekvenserne.

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

Resultaterne af analyserne af meromkostninger og budgetkonsekvenser inkluderer ikke eventuelle sparede omkostninger som følge af langsommere progression til højere EDSS stadier, med dertilhørende højere bagvedliggende omkostninger til behandling og pleje, da årlige omkostninger beregnet ud fra patientens EDSS-score er beregnet ud fra helbredsrelateret livskvalitet, der ikke må inkluderes i analysen. Amgros vurderer dog, at den mindre forskel i progressionen som rapporten om klinisk merværdi finder, sandsynligvis ikke vil afspejle sig i meget store sparede omkostninger.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ocrelizumab til behandling af primær progressiv multipel sklerose. 2017;1–13.
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for ocrelizumab til behandling af PPMS. 2019.
3. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ocrelizumab som mulig standardbehandling til recidiverende multipel sklerose. 2018;
4. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Ocrevus (ocrelizumab). 2017;1–39.

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 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 attackker.

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 Scleroseforeningen 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 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* ≥ 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 ≤ 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 ≤ 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

	Interventionsgruppe (n=230)	Kontrolgruppe (n=118)
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 effektforskel 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 effektforskel 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 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 evidens kvalitet 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 evidens kvalitet).

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

Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, ph.d.	Formand, Indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
Medlemmer	Udpeget af
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 medicinraadet@medicinraadet.dk</p>
<p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) 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 ≤ 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 ≤ 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"> <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> 	

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 ^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 ganglest												
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												
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 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 ^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 Mental component score												
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

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

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

Indhold

1	Basis information.....	2
2	Forkortelser	4
3	Forord	5
3.1	Resumé	5
4	Litteratursøgning	7
4.1	Relevant studie	7
4.2	Hovedkarakteristika for inkluderede studie.....	7
5	Det klinisk relevante spørgsmål:	11
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sclerose sammenlignet med placebo i voksne patienter i alderen 45 år eller yngre inkluderet i ORATORIO studiet?.....	11
5.2	Præsentation af det relevante studie.....	12
5.3	Resultater per studie	13
5.3.1	Beskrivelse af data.....	14
5.3.2	Opsummering af data analyser	16
6	Andre overvejelser	17
7	Referencer	18
8	Appendiks	18
8.1	Appendiks 1: Litteratursøgning	18
8.2	Appendiks 2: Resultater per studie – subgruppe analyser fra ORATORIO studiet.....	19
8.2.1	≤ 45 år vs. ≤ 50 år vs ITT analysen	19
8.2.2	≤ 45 år med T1-Gd+ læsioner vs. ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner vs ITT analyse.....	22
8.3	Appendiks 3: Liste over alvorlige uønskede hændelser	25

1 Basis information

Tabel 1 Kontaktinformation

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

Tabel 2 Oversigt over lægemidlet [1]

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

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

2 Forkortelser

9-HPT	9-Hole Peg Test	ITT	Intention-To-Treat
25 FWT	25 fods gangtest	mg	Milligram
CDP	Vedvarende sygdomsforværring	MRI	Magnetic Resonance Imaging
CDP-12	Vedvarende sygdomsforværring efter 12 uger	MS	Multipel sclerose
CDP-24	Vedvarende sygdomsforværring efter 24 uger	MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
CI	Confidence Interval	OCR	Ocrelizumab
DMT	Disease Modifying Treatment	PPMS	Primær progressiv multipel sclerose
EMA	European Medicines Agency	RMS	Recidiverende multipel sclerose
EDSS	Expanded Disability Status Score	Row	Rest of the world
EPAR	European Public Assessment Report	SAE	Alvorlig uønsket hændelse
Gd+	Gadolinium-opladende	SDMT	Symbol digit modalities test
HR	Hazard Ratio	SF-36 PCS/MCS	Short Form 36 Physical Component Scale/Mental Component Scale

3 Forord

Ocrelizumab (Ocrevus®) er godkendt af EMA til behandling af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, graden af handicap samt radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet [1].

Godkendelsen af ocrelizumab til tidlig PPMS er baseret på resultater fra ORATORIO studiet [2], hvor effekten af ocrelizumab er undersøgt hos patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose sammenlignet med placebo.

Medicinerådet har på baggrund af en tidligere ansøgning indsendt d.2 feb. 2018 og valideret d.7 feb. 2018 vurderet, at ocrelizumab ikke kan anbefales som standard behandling af patienter med PPMS. Baggrunden var at de dokumenterede effekter af ocrelizumab ansås for relativt små for den fulde population af patienter i ORATORIO studiet og der ikke sås tilstrækkelig sammenhæng mellem den værdi, ocrelizumab giver patienterne og den samlede omkostning [3].

Formålet med denne ansøgning er at belyse den betydeligt øgede behandlingseffekt, der ses ved behandling af subgrupper af den inkluderede patientgruppe i ORATORIO studiet, med henblik på, at Medicinerådet kan vurdere ibrugtagning af ocrelizumab til behandling af en defineret subgruppe af patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose.

Medicinerådet har som udgangspunkt ønsket at se subgruppe data på patienter ≤45 år, da studiepopulationen var stratificeret på alder. Idet subgruppen af patienter ≤50 år har en effektforøgelse af samme størrelsesorden som subgruppen af patienter ≤45 år, har vi fundet det relevant at inkludere disse data. I EMAs registreringsdokument (EPAR) er der publiceret post-hoc analyser, der viser at yngre patienter (defineret i EPAR som patienter op til ≤50 år) i studie populationen med T1-Gadolinium-opladende (T1-Gd+) læsioner ved baseline har markant gavn af ocrelizumab behandling [4]. Det er vigtigt at påpege, at disse data viser, at patienter op til ≤50 år med T1-Gd+ læsioner ved baseline har samme markante gavn af ocrelizumab behandling som patienter ≤45 år med T1-1Gd+ læsioner [4]. Derfor er analysen af begge disse subgrupper medtaget i ansøgningen.

Der er således i denne ansøgning foretaget subgruppe analyser på følgende populationer af voksne patienter med PPMS og en sygdomsvarighed på max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og en sygdomsvarighed på max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5.

- Voksne **patienter i alderen 45 år eller yngre**
- Voksne **patienter i alderen 50 år eller yngre**
- Voksne **patienter i alderen 45 år eller yngre med T1-Gd+ læsioner ved baseline**
- Voksne **patienter i alderen 50 år eller yngre med T1-Gd+ læsioner ved baseline**

3.1 Resumé

I overensstemmelse med protokollen af 18. dec. 2017, blev der i ansøgningen af d.7. feb 2018 foretaget en litteratursøgning for at afsøge relevante publikationer på området, som resulterede i identifikation af kun én relevant artikel [2]. Der henvises til den tidligere ansøgning for nærmere beskrivelse af litteratursøgningen.

Effektmålene vedvarende sygdomsforværring (kritisk), 25 fods gangtest (vigtigt) og overekstremitetsfunktion 9-HPT (vigtigt) er vurderet gennem en head-to-head sammenligning mellem ocrelizumab og placebo for de forskellige subgrupper. Det præspecificerede krav for vurdering af merværdi i forhold til placebo er for disse effektmål en absolut forskel på -10 procentpoint.

Ved vurdering af SAEs (kritisk effektmål) samt frafald pga. bivirkninger (vigtigt effektmål) har vi taget den konservative tilgang til data, at anvende den fulde ITT population, da vi vurderer, at patientpopulationerne i subgrupperne er små, når der ses på sjældne hændelser som SAEs og frafald på grund af bivirkninger. Derfor henvises til ITT analysen fra den fulde publikation, der er beskrevet i ansøgning af d.7 feb. 2018.

Der er ingen data tilgængelig for livskvalitet (vigtigt effektmål) eller kognitiv funktion (vigtigt effektmål) for subgrupperne.

Andelen af patienter, der har *vedvarende sygdomsforværring*, et kritisk effektmål, reduceres betydeligt ved ocrelizumab behandling når man ser på subgruppen af patienter ≤ 45 år i forhold til den samlede population (-10.6 procentpoint vs -3.8 procentpoint). Ligeledes reduceres risikoen med 36% i forhold til 24% for den samlede population. I subgruppen ≤ 50 år ses en absolut forskel svarende til subgruppen ≤ 45 år (-9.9 procentpoint vs -10.6 procentpoint). Ligeledes er risikoreduktionen sammenlignelig (33% vs 36%).

Det skal bemærkes, at den største absolutte reduktion ses i subgruppen ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner (-17.6 procentpoint). Risikoreduktionen er 47%. Således må der argumenteres for, at patientgruppen helt op til ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner vil have væsentlig gavn af behandlingen.

For både *25 fods gangtest (vigtigt effektmål)* og *overekstremitetsfunktion (9-HPT) (vigtigt effektmål)* er data for subpopulationen ≤ 45 år mere overbevisende end den fulde population, da den absolutte forskel mellem ocrelizumab behandling og placebo ligger på hhv. -15.3 procentpoint og -13.9 procentpoint for patienter ≤ 45 år i forhold til omkring 10 procentpoint for hele populationen for disse effektmål. I subgruppen ≤ 50 år ses en absolut forskel svarende til subgruppen ≤ 45 år for både 25 fods gangtest og 9-HPT (25 FWT -13.2 procentpoint vs -15.3 procentpoint samt 9-HPT -13.2 procentpoint vs -13.9 procentpoint). Ligeledes er risikoreduktionen sammenlignelig for subgrupperne ≤ 45 år og ≤ 50 år for begge effektmål (25 FWT 36% vs 32% og 9-HPT 52% vs 50%).

Det skal igen bemærkes, at den absolutte forskel for 25 fod gangtest og overekstremitetsfunktion (9-HPT) er væsentlig større for subgruppen ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner og ligger på henholdsvis -15.7 procentpoint og på -20.7% procentpoint. Risikoreduktionen er for 25 FWT 40% og for 9-HPT 59%. Data på disse effektmål bekræfter således, at patientgruppen helt op til ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner vil have markant gavn af behandlingen.

Tilsammen viser data at subgruppen af patienter i ORATORIO studiet helt op til ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner har en markant effekt af ocrelizumab behandlingen i forhold til subgruppen ≤ 45 år og i forhold til den fulde population. Det præspecificerede krav om en absolut forskel i forhold til placebo behandling på mindst 10 procentpoint for CDP-12, 25 FWT samt 9-HPT er opnået og ligger på henholdsvis -17.6, -15.7 og -20.7 procentpoint. Den godkendte indikation for PPMS supporterer, at fokus for ocrelizumab behandling skal være på yngre patienter med T1-Gd+ læsioner, idet patienter med tidlig PPMS skal have radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet [1]. Den nyligt godkendte og publicerede neurologiske nationale behandlingsvejledning (nNBV) for ocrelizumab supporterer ligeledes, at patienter med tidlig PPMS skal have sygdomsaktivitet på MR-scanning (senest 3 måneder før behandlingsstart) (nNBV af d.12 juli 2018, Neuro.dk). Da data fra post-hoc analyserne er sammenlignelige for subgrupperne ≤ 50 år med T1-

Gd+ læsioner og ≤45 år med T1-Gd+ læsioner bør patienter ≤50 år med radiologiske fund have mulighed for behandling med ocrelizumab.

4 Litteratursøgning

Der henvises til tidligere ansøgning af d.7 feb 2018. Der er ikke i den mellemliggende periode publiceret nye randomiserede kliniske studier på ocrelizumab til PPMS.

4.1 Relevant studie

Tabel 3 – Relevante studier inkluderet i vurderingen

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

4.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studie

Data er hentet fra Montalban 2017 samt EPAR og studieprotokollen [2,4,5]

Tabel 4 – Karakteristika for ORATORIO studiet

Trial name	ORATORIO
NCT number	NCT01194570
Objective	At evaluere effekt og sikkerhed af ocrelizumab hos patienter med primær progressiv multipel sclerose.
Publications – title, author, journal, year	Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.
Study type and design	Studiet var et fase III, randomiseret parallelgruppe dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af ocrelizumab hos patienter diagnosticeret med primær progressiv multipel sclerose. Patienterne blev randomiseret 2:1 til enten ocrelizumab 600 mg intravenøst (administreret som to 300 mg infusioner med 14 dages mellemrum) eller tilsvarende placebo hver 24. uge. (Administrationen af ocrelizumab i studiet er forskellig fra den af EMA godkendte dosering:

	<p>1. dosis – to 300 mg infusioner med 14 dages mellemrum. Efterfølgende doser: 600 mg infusion 1 gang hver 6. måned).</p> <p>Studiet var eventdrevet, således at den dobbeltblindede behandling blev administreret i minimum 5 doser (120 uger) indtil der i sygdomskohorten var indtruffet ca. 253 tilfælde af sygdomsforværring, som blev bekræftet i mindst 12 uger.</p> <p>Tidligt inkluderede patienter fik mere end fem dobbeltblindede doser, afhængigt af tidspunkt for inklusion og antallet af indtrufne, bekræftede tilfælde af sygdomsforværring. Randomiseringen, som var stratificeret efter geografisk region og alder, blev foretaget via et centralt uafhængigt interaktivt web respons system. Hvert studiecenter havde separate behandlende og undersøgende investigatore.</p> <p>En uafhængig, uddannet investigator, uden kendskab til behandlingsgruppen, udførte den neurologiske undersøgelse og EDSS-scoring. EDSS-scoring og dataindsamling foretoges i realtid via et elektronisk tablet system.</p> <p>Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) analysen gennemførtes af den undersøgende investigator eller en kvalificeret substitut, som ikke var bekendt med behandlingsgruppen. MRI-skanninger analyseredes uafhængigt på et central MR-center af medarbejdere, som ikke var bekendt med behandlingsgruppen.</p>
Follow-up time	Den mediane varighed af studiet var 2,9 år i ocrelizumabgruppen og 2,8 år i placebogruppen.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosen primær progressiv multipel sclerose (iht. de reviderede McDonald kriterier) • EDSS score ved screening mellem 3 til 6.5 • Varighed af MS symptomer på <10 år hos patienter med en EDSS ≤5.0 ved screening eller varighed af MS symptomer på <15 år hos patienter med en EDSS >5.0 ved screening • Seksuelt aktive kvindelige og mandlige forsøgspartnere i den fertile alder skulle anvende mindst to former for prævention gennem hele studiet og 48 uger efter den sidste dosis. <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese med recidiverende remitterende MS, sekundær progressiv eller progressiv recidiverende MS ved screening. • Ude af stand til at gennemføre en MRI-scanning (kontraindikation for MRI-scanning) • Kendt tilstedeværelse af anden neurologisk sygdom • Kendt aktiv infektion eller anamnese eller tilstedeværelse af recidiverende eller kronisk infektion • Cancer i anamnesen, herunder solide tumorer og hæmatologiske maligniteter (undtagen basal celle karcinom i huden, in situ plamocellulær karcinomer i huden samt in situ karcinomer i cervix, som var fjernet) • Tidligere behandling med B-celle targetterende behandlinger (fx rituximab, ocrelizumab, atacicept, belimumab, eller ofatumumab) • Enhver tidligere behandling med lymfocyt trafficking blokkere, med alemtuzumab, anti-cluster til differentiering (CD4), cladribin, cyclophosphamid, mitoxantron, azathioprin, mycophenolatmofetil, ciclosporin, methotrexat, helkropsbestråling eller knoglemarvstransplantation • Enhver samtidig sygdom, som kunne kræve kronisk behandling med systemisk kortikosteroid eller immunosuppressiva i studiets forløb.
Intervention	I alt 732 patienter blev randomiseret (intention-to-treat (ITT) population); 488 til ocrelizumab (600 mg) og 244 til placebo.

	Baseline karakteristika	Ocrelizumab (N = 488)	Placebo (N = 244)
	Alder - år		
	Gennemsnit	44.7±7.9	44.4±8.3
	Median (range)	46.0 (20–56)	46.0 (18–56)
	Kvinder - antal (%)	237 (48.6)	124 (50.8)
	Tid siden MS symptomdebut — år		
	Gennemsnit	6.7±4.0	6.1±3.6
	Median (range)	6.0 (1.1–32.9)	5.5 (0.9–23.8)
	Tid siden PPMS diagnose – år		
	Gennemsnit	2.9±3.2	2.8±3.3
	Median (range)	1.6 (0.1–16.8)	1.3 (0.1–23.8)
	Ingen tidl. sygdomsmodificerende behandling - antal (%)	433 (88.7)	214 (87.7)
	EDSS score		
	Gennemsnit	4.7±1.2	4.7±1.2
	Median (range)	4.5 (2.5–7.0)	4.5 (2.5–6.5)
	Gadolinium-opladende læsioner på T1-vægtet scanning		
	— antal/total antal (%)		
	Ja	133/484 (27.5)	60/243 (24.7)
	Nej	351/484 (72.5)	183/243 (75.3)
	Antal læsioner på T2-vægtet scanning		
	Gennemsnit	48.7±38.2	48.2±39.3
	Median (range)	42.0 (0–249.0)	43.0 (0–208.0)
	Samlet volumen af læsioner på T2-vægtet scanning - cm ³		
	Gennemsnit	12.7±15.1	10.9±13.0
	Median (range)	7.3 (0–90.3)	6.2 (0–81.1)
	Normaliseret cerebralt volumen - cm ³		
	Gennemsnit	1462.9±84.0	1469.9±88.7
	Median (range)	1462.2 (1214.3– 1711.1)	1464.5 (1216.3– 1701.7)
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tid til vedvarende sygdomsforværring, defineret som en øgning i EDSS score, som varede ved i mindst 12 uger (fra baseline til uge 120) <p>Sekundære effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tid til vedvarende sygdomsforværring, defineret som en øgning i EDSS score, som varede ved i mindst 24 uger (fra baseline til uge 120) Ændring i 25-fods gangtest fra baseline til uge 120 Ændring i det samlede volumen af T2-læsioner på cerebral MR-scanning fra baseline til uge 120 Procentvis ændring i samlet cerebralt volumen målt ved cerebral MR-scanning fra uge 24 til uge 120 Ændring i Short Form-36 Version 2 (SF-36 v2) Physical Component Summary (PCS) Score fra baseline til uge 120 Andelen af patienter med mindst én uønsket hændelse 		
Method of analysis	<p>Tid til vedvarende sygdomsforværring analyseredes med anvendelsen af en tosidet log rank test for differencer mellem ocrelizumabgruppen og placebogruppen, der var stratificeret efter region (USA vs. resten af verden) og alder (≤45 vs. >45 år) ved baseline. Cox regression anvendtes til estimering af hazard ratios.</p> <p>Sample size var baseret på en estimeret rate af 12-ugers vedvarende sygdomsforværring på 0,30 i ocrelizumabgruppen og 0,43 i placebogruppen over en periode på 2 år (HR 0,64).</p> <p>Med en 2:1 ratio for randomisering mellem ocrelizumabgruppen og placebogruppen med en tosidet log-rank test, beregnedes det, at en total stikprøvestørrelse på 630 patienter ville give 80 % statistisk styrke til at opretholde en type I fejl rate på 0,01, under antagelse af en dropout rate på ca. 20 %.</p>		

	<p>For det primære og første sekundære effektmål blev patienter med manglende data for EDSS score ved baseline ekskluderet fra analysen, og patienter med en initial sygdomsforværring i løbet af den 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.</p> <p>Selv om recidiv forventes at være sjældent forekommende i populationen med primær progressiv multipel sclerose blev patienterne undersøgt for recidiv af den behandlende investigator ved hvert besøg under studiet, og om nødvendigt ved ikke planlagte besøg for at bekræfte recidiv mellem besøgene.</p> <p>For at opfylde kriterierne for et protokol-defineret recidiv, var recidiv defineret som forekomsten af nye eller forværrede neurologiske symptomer henførbare til multipel sclerose og umiddelbart forudgået af periode med relativt stabil eller forbedret neurologisk tilstand på mindst 30 dage.</p> <p>Symptomer skulle have varet mindst 24 timer og ikke være henførbare til andre kliniske faktorer (e.g. feber, infektion, skade, bivirkning til anden samtidig medicin).</p> <p>De nye eller forværrede neurologiske symptomer skulle være ledsaget af en objektiv neurologisk forværring overensstemmende med en stigning i EDSS score på 0,5 eller mindst 2 point på en af de relevante Kurtzke funktionelle system scores (dvs. pyramidal, ambulation, cerebellar, hjernestamme, sensorisk, eller visuel), eller mindst 1 point på mindst to af disse funktionelle scores.</p> <p>Der udførtes hierarkisk test for hvert sekundært effektmål.</p> <p>Data for 25 fods gangtest og volumen af læsioner på T2-vægtede scanninger er ofte ikke normalfordelt, med potentielt ekstreme outlier værdier. Derfor blev anvendelsen af ANCOVA-metode præspecificeret for at kunne gennemføre en robust hypotese-testning. Manglende værdier blev imputeret ved hjælp af last-observation-carried-forward metoden. For at give estimater på den forventede ændring fra baseline og behandlingseffekt, anvendtes en mixed-effect model repeated measure (MMRM) tilgang, som var baseret på log-transformerede data.</p> <p>Log-transformering forudsås at normalisere data på basis af fase III studier i RMS og fra vurdering af fordelingen af 25-fods gangtest og volumen af T2-vægtede læsioner i de blinde data fra ORATORIO. For cerebralt volumen blev p-værdier og estimater baseret på MMRM analyse af procentvis ændring fra baseline, geografisk region og alder.</p> <p>Safety analyse var baseret på alle tilgængelig safety data registreret fra den første infusion til studiets kliniske cut-off dato, herunder safety opfølgende data for patienter som trak sig ud af studiet før tid.</p>
Subgroup analyses	<p>Beskrevet på engelsk for at bevare fuld forståelse af metodebeskrivelsen.</p> <p>The study was randomized 2:1 (ocrelizumab vs placebo) which is of relevance to remember when considering the number of patients in the different subgroup populations.</p> <p>Subgroups were defined based on the Age at baseline and the presence/absence of T1-Gd+ lesions. The endpoints were defined identically to the primary and secondary analysis of the ORATORIO study regarding imputation and censoring rules. For the subgroups the HR and 95% CI were estimated from a cox model including Region (USA vs Row) as stratification variables. P-values are calculated using a log-rank test stratified in the same way as the cox models. The absolute risk difference using all events was estimated using a generalized linear model with a binomial distribution and an identity link.</p>

5 Det klinisk relevante spørgsmål:

5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sclerose sammenlignet med placebo i voksne patienter i alderen 45 år eller yngre inkluderet i ORATORIO studiet?

Populationer

- Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre

Yderligere populationer undersøgt

- Voksne patienter i alderen 50 år eller yngre
- Voksne patienter i alderen 45 år eller yngre med T1-Gd+ læsioner ved baseline
- Voksne patienter i alderen 50 år eller yngre med T1-Gd+ læsioner ved baseline

Intervention

Ocrevus (ocrelizumab)

Komparator

Placebo

Effekt mål (tabel 5)

- Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger) – Kritisk effekt mål
- 25 fods gangtest (12-week confirmed >20% progression) – Vigtigt effekt mål
- Overekstremitetsfunktion (9-HPT) (12-week confirmed >20% progression) – Vigtigt effekt mål

Ved vurdering af SAEs (kritisk effekt mål) samt frafald pga. bivirkninger (vigtigt effekt mål) har vi taget den konservative tilgang til data, at anvende den fulde ITT population, da vi vurderer, at patientpopulationerne i subgrupperne er små, når der ses på sjældne hændelser som SAEs og frafald på grund af bivirkninger. Derfor henvises til ITT analysen fra den fulde publikation, der er beskrevet i ansøgning af d.7 feb. 2018.

Der er ingen data tilgængelig for livskvalitet (vigtigt effekt mål) eller kognitiv funktion (vigtigt effekt mål) for subgrupperne.

Tabel 5. Liste over effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte værdier)	Status
Vedvarende sygdomsforværring (indtræder under opfølgingsperioden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint	Subgruppe data inkluderet
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint	Der henvises til ansøgning af d.7 feb. 2018
Frafald pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint	Der henvises til ansøgning af d.7 feb. 2018
25 fods gangtest	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint	Subgruppe data inkluderet
Overekstremitets-funktion	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint	Subgruppe data inkluderet
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 10 % forværring	Forskel på 10 procentpoint	Ingen subgruppe data tilgængelige
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0.5 SD	Ingen subgruppe data tilgængelige
MR	Mindre vigtig	-	-	-	-

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

5.2 Præsentation af det relevante studie

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

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

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

Datakilder

Resultater er fra EMA Published European Public Assessment Report (EPAR) [4], fra det godkendte SmPC [1], ORATORIO publikationen inklusiv supplementet [2], EAN epræsentation [6] eller data on file.

5.3 Resultater per studie

Tabel 6 – Beskrivelse af relevante endpoints.

	ORATORIO
Reference	Montalban 2017[2, 5]
Intervention	Ocrelizumab 600 mg hver 24. uge
Komparator	Placebo
Design	RCT
Inklusionskriterier	EDSS score ved screening mellem 3 til 6.5 Varighed af MS symptomer på <10 år hos patienter med en EDSS ≤5.0 ved screening Varighed af MS symptomer på <15 år hos patienter med en EDSS >5.0 ved screening
Alder	18-55
Type MS	Primær progressiv multipel sclerose
Opfølgningstid	Studiet var eventdrevet, således at den dobbeltblindede behandling blev administreret i minimum 5 doser (120 uger) indtil der i sygdomskohorten var indtruffet ca. 253 tilfælde af sygdomsforværring, som blev bekræftet i mindst 12 uger
Baseline karakteristika	Se tabel 4, afsnit 4.2
Definition af effektmål	<i>Definitionerne er gengivet på originalsproget for at undgå misforståelser ifm. oversættelse.</i>
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger) (CDP12)	Disability progression confirmed at 12 weeks in a time-to-event analysis, in which disability progression was defined as an increase in the EDSS of at least 1.0 point from baseline that was sustained on subsequent visits for at least 12 weeks if the baseline score was 5.5 or less or an increase of at least 0.5 points that was sustained for at least 12 weeks if the baseline score was more than 5.5. For primary and secondary efficacy endpoints related to confirmed disability progression where the initial event of worsening occurred during the double-blind treatment period, confirmation of the event could utilize EDSS scores that were collected during safety follow-up.
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Der henvises til ansøgning af d. 7 feb. 2018
Frafald pga. bivirkninger	Der henvises til ansøgning af d.7 feb. 2018
25 fods gangtest	Change in 25-foot timed walk from baseline to week 120 (as per MSFC standards) [5]
Overekstremitets-funktion	Increase in the time to complete the 9-hole peg test of ≥20% sustained for 12 weeks or more, (as per MSFC standards)
Kognitiv funktion (SDMT)	Der er ingen analyser tilgængelige for subgrupper
Livskvalitet	Der er ingen analyser tilgængelige for subgrupper

5.3.1 Beskrivelse af data

Data analysen i ansøgningen inkluderer analyser af et kritisk effektmål (CDP-12) og to vigtige effektmål (25 fods gangtest og overekstremitetsfunktion 9-HPT) og tager udgangspunkt i følgende subgruppe: voksne patienter ≤45 år med PPMS og en sygdomsvarighed på max 10 år for patienter med EDSS score mellem 3-5 og en sygdomsvarighed på max 15 år for patienter med EDSS score mellem 5-6.5. Ligeledes er samme effektmål blevet analyseret i subgruppen af patienter fra ORATORIO studiet ≤50 år samt for subgrupperne ≤45 år med T1-Gd+ læsioner og ≤50 år med T1-Gd+ læsioner for så præcist som muligt at belyse og definere hvilke PPMS patienter, der vil have væsentlig gavn af ocrelizumab behandling.

5.3.1.1 Vedvarende sygdomsforværring (CDP-12) – Kritisk effektmål

≤45 år vs ≤50 år vs IIT (App. 2 tabel A1)

I subgruppen ≤45 år behandlet med ocrelizumab sås vedvarende sygdomsforværring i 30.9% af patienterne sammenlignet med 41.5% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut reduktion på 10.6 procentpoint og en hazard ratio (HR) på 0.64 (CI 0.45-0.92, p=0.0170).

I subgruppen ≤50 år behandlet med ocrelizumab sås resultater sammenlignelige med subgruppen ≤45 år. Der sås vedvarende sygdomsforværring i 32% af patienterne sammenlignet med 41.9% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut reduktion på 9.9 procentpoint og en HR på 0.67 (CI 0.50-0.91, p=0.009).

I den fulde population (ITT) sås en absolut reduktion på 3.8 procentpoint og en HR på 0,76 (CI 0.59-0.98; p=0.0321). Det svarer til en risikoreduktion på 24% i den fulde population, mens den stiger til henholdsvis 36% i subgruppen på ≤45 år og 33% i subgruppen ≤50 år.

≤45 år med T1-Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner (App.2 tabel A4)

I subgruppen ≤45 år med T1-Gd+ læsioner behandlet med ocrelizumab sås vedvarende sygdomsforværring hos 27.3% af patienterne sammenlignet med 43,2% af patienterne i placebogruppen. Dette svarer til en absolut reduktion på 15.9 procentpoint. Hazard ratio var på 0.52 (CI 0.27-1, p=0.045) svarende til en risikoreduktion på 48%.

I subgruppen ≤50 år med T1-Gd+ læsioner behandlet med ocrelizumab sås vedvarende sygdomsforværring i 32.4% af patienterne sammenlignet med 50% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut reduktion på 17.6 procentpoint for det kritiske effektmål CDP-12. Dette er den største absolutte reduktion set i subgruppe analyserne på CDP-12. Hazard ratio var på 0.53 (CI 0.31-0.89, p=0.016) hvilket giver en risikoreduktion på 47% svarende til den der ses i subgruppen ≤45 år med T1-Gd+ læsioner.

5.3.1.2 25 fods gangtest – Vigtigt effektmål

Der gøres opmærksom på, at data for patienter **med** bekræftet ≥ 20 % (12-week confirmed >20% prog) forværring i 25 fods gangtest analyseres.

≤45 år vs ≤50 år vs IIT (App.2 tabel A2)

I subgruppen ≤45 år behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet ≥ 20 % forværring i 25 fods gangtest på 45.7% sammenlignet med 61% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 15.3 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR på 0,64 (CI 0.47-0.86 p=0.003).

I subgruppen ≤50 år behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet ≥ 20 % forværring i 25 fods gangtest på 47.3% sammenlignet med 60.5% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 13.2 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR ratio på 0,68 (CI 0.53-0.87, p=0.002).

I den fulde population sås der en absolut reduktion på 10,6 procentpoint og en HR på 0,75 (CI 0.61-0.92, p=0.005). Risikoreduktionen er således 25% for den fulde population og stiger til henholdsvis 36% i subgruppen ≤45 år og 32% i subgruppen ≤50 år.

≤45 år med T1-Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner (App. 2 tabel A5)

I subgruppen ≤45 år med T1-Gd+ læsioner behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet ≥ 20 % forværring i 25 fods gangtest 46.8% sammenlignet med 59.5% af patienterne i placebogruppen. Dette svarer til en absolut reduktion på 12.7 procentpoint. Hazard ratio var på 0.61 (CI 0.36-1.04, p=0.067) svarende til en risikoreduktion på 39%.

I subgruppen ≤50 år med T1-Gd+ læsioner behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet ≥ 20 % forværring i 25 fods gangtest på 46.8% sammenlignet med 62.5% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 15.7 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR på 0.60 (CI 0.38-0.94, p=0.025). Risikoreduktionen er således på 40% for subgruppen ≤50 år med T1-Gd+ læsioner.

5.3.1.3 Overekstremitetsfunktion (9-HPT) – Vigtigt effektmål

Der gøres opmærksom på, at data for patienter **med** bekræftet ≥ 20 % forværring i 9-HPT (12-week confirmed >20% prog) analyseres.

≤45 år vs ≤50 år vs IIT (App.2 tabel A3)

I subgruppen ≤45 år behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet ≥ 20 % forværring i 9-HPT på 18.3% sammenlignet med 32.2% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 13.9 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR på 0,48 (CI 0.31-0.75, p<0.001).

I subgruppen ≤50 år behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet ≥ 20 % forværring i 9-HPT på 18.8% sammenlignet med 32% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 13.2 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR på 0.50 (CI 0.35-0.72, p<0.001).

I den fulde population, sås der en absolut reduktion på 10.0 procentpoint og en HR på 0.56 (CI 0.41-0.78, p<0.001). Det svarer til en risikoreduktion på 44% i den fulde population, mens den stiger til henholdsvis 52% i subgruppen på ≤45 år og 50% i subgruppen ≤50.

≤45 år med T1-Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner (App.2 tabel A6)

I subgruppen ≤ 45 år med T1-Gd+ læsioner behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet $\geq 20\%$ forværring i 9-HPT på 19.5% sammenlignet med 43.2% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 23.7 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR på 0.37 (CI 0.18-0.76, $p < 0.005$) svarende til en risiko reduktion på 63%.

I subgruppen ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner behandlet med ocrelizumab var andelen af patienter med bekræftet $\geq 20\%$ forværring i 9-HPT på 18.9% sammenlignet med 39.6% i placebogruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 20,7 procentpoint til fordel for ocrelizumabgruppen og en HR på 0,41 (CI 0.22-0.78, $p < 0.005$) svarende til en risiko reduktion på 59%.

5.3.2 Opsummering af data analyser

Andelen af patienter, der har *vedvarende sygdomsforværring*, et kritisk effektmål, reduceres betydeligt ved ocrelizumab behandling når man ser på subgruppen af patienter ≤ 45 år i forhold til den samlede population (ITT) (-10.6 procentpoint vs -3.8 procentpoint). Ligeledes reduceres risikoen med 36% i forhold til 24% for den samlede population (Tabel 7). I subgruppen ≤ 50 år ses en absolut forskel svarende til subgruppen ≤ 45 år (-9.9 procentpoint vs -10.6 procentpoint). Ligeledes er risikoreduktionen sammenlignelig (33% vs 36%) (tabel 7).

Det skal bemærkes, at den største absolutte reduktion ses i subgruppen ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner (-17.6 procentpoint). Risikoreduktionen er 47% (tabel 7). Således må der argumenteres for, at patientgruppen helt op til ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner vil have væsentlig gavn af behandlingen.

For både *25 fods gangtest (vigtigt effektmål)* og *overekstremitetsfunktion (9-HPT) (vigtigt effektmål)* er data for subpopulationen ≤ 45 år mere overbevisende end den fulde population, da den absolutte forskel mellem ocrelizumab behandling og placebo ligger på hhv. -15.3 procentpoint og -13.9 procentpoint for patienter ≤ 45 år i forhold til omkring 10 procentpoint for hele populationen for begge disse effektmål. I subgruppen ≤ 50 år ses en absolut forskel svarende til subgruppen ≤ 45 år for både 25 fods gangtest og 9-HPT (25 FWT -13.2 procentpoint vs -15.3 procentpoint samt 9-HPT -13.2 procentpoint vs -13.9 procentpoint). Ligeledes er risikoreduktionen sammenlignelig for subgrupperne ≤ 45 år og ≤ 50 år for begge effektmål (25 FWT 36% vs 32% og 9-HPT 52% vs 50% (tabel 7).

Det skal igen bemærkes, at den absolutte forskel mellem ocrelizumab behandling og placebo for 25 fod gangtest og overekstremitetsfunktion (9-HPT) er væsentlig større for subgruppen ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner (tabel 7) og ligger på henholdsvis -15.7 procentpoint og på -20.7% procentpoint. Risikoreduktionen er for 25 FWT 40% og for 9-HPT 59%. Data på disse effektmål bekræfter således, at patientgruppen helt op til ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner vil have gavn af behandlingen.

Tilsammen viser data at subgruppen af patienter i ORATORIO studiet helt op til ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner har en markant effekt af ocrelizumab behandlingen i forhold til subgruppen ≤ 45 år og i forhold til den fulde population. Det præspecificerede krav om en absolut forskel i forhold til placebo behandling på mindst 10 procentpoint for CDP-12, 25 FWT samt 9-HPT er opnået og ligger på henholdsvis -17.6, -15.7 og -20.7 procentpoint (tabel 7). Den godkendte indikation for PPMS supporterer, at fokus for ocrelizumab behandling skal være på yngre patienter (defineret i EPAR som ≤ 50 år) med T1-Gd+ læsioner idet patienter med tidlig PPMS skal have radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet [1]. Den nyligt godkendte og publiceret neurologiske nationale behandlingsvejledning for ocrelizumab supporterer

ligeledes, at patienter med tidlig PPMS skal have sygdomsaktivitet på MR-scanning (senest 3 måneder før behandlingsstart) (nNBV af d.12 juli 2018, Neuro.dk). Da data fra post-hoc analyserne er sammenlignelige for subgrupperne ≤50 år med T1-Gd+ læsioner og ≤45 år med T1-Gd+ læsioner bør patienter ≤50 år med radiologiske fund have mulighed for behandling med ocrelizumab.

Tabel 7. Oversigt over effektmål

	N	CDP12	CDP12 HR	25 FWT	25 FWT HR	9-HPT	9-HPT HR
	OCR/ Placebo	Absolut forskel	(95% CI)	Absolut forskel	(95% CI)	Absolut forskel	(95% CI)
≤45 år	230/118	-10.6%	0.64 (0.45-0.92)	-15.3%	0.64 (0.47-0.86)	-13.9%	0.48 (0.31-0.75)
≤50 år	350/172	-9.9%	0.67 (0.5-0.91)	-13.2%	0.68 (0.53-0.87)	-13.2%	0.50 (0.35-0.72)
≤45 år T1 Gd +	77/37	-15.9%	0.52 (0.27-1.00)	-12.7%	0.61 (0.36-1.04)	-23.7%	0.37 (0.18-0.76)
≤50 år T1 Gd +	111/48	-17.6%	0.53 (0.31-0.89)	-15.7%	0.60 (0.38-0.94)	-20.7%	0.41 (0.22-0.78)
ITT	487/244	-3.8%	0.76 (0.59-0.98)	-10.6%	0.75 (0.61-0.92)	-10%	0.56 (0.41-0.78)

6 Andre overvejelser

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

Data i denne ansøgning viser, at der findes en klart defineret subgruppe af PPMS patienter ≤50 år med T1-Gd+ læsioner, som set i forhold til den fulde patientgruppe, vil have markant gavn af behandlingen. Dokumentation for data fra denne subgruppe er tilgængelig i EMAs registreringsdokumentation for godkendelsen af ocrelizumab til PPMS og RMS [1,4].

Medicinerrådet har som udgangspunkt bedt om data på patienter ≤45 år baseret på aldersstratificeringen i studiet. Analysen af patienter ≤45 år er pre-specificeret i den statistiske analyseplan, og viser sammenlignelige data med subgruppen ≤50 år (post-hoc analyse). En anbefaling af patienter ≤45 år uden hensyntagen til status af T1-Gd+ læsioner bliver ikke supporteret af indikationen for ocrelizumab eller nNBV, hvor radiologiske fund beskrives at skulle være tilstede.

Analyserne for subgrupperne af PPMS patienter ≤50 år med T1-Gd+ læsioner og ≤45 år med T1-Gd+ læsioner er begge post-hoc analyser og ikke pre-specificeret i den statistiske analyseplan. Idet data er sammenlignelige for de to grupper og indikationen for PPMS samt nNBV supporterer at patienter, der potentielt kan have gavn af ocrelizumab behandling skal have radiologiske fund, synes det fornuftigt at tilbyde patienter ≤50 år med T1-Gd+ læsioner behandlingen.

7 Referencer

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Ocrevus (ocrelizumab). 2018.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):209-20.
3. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ocrelizumab som mulig standardbehandling til primær progressiv multipel sklerose. <http://www.medicinraadet.dk/media/8855/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-ocrelizumab-ppms-10-inkl-bilagssamling.pdf>
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Ocrevus (ocrelizumab). 2018.
5. F. Hoffmann-LaRoche Ltd. Study Protocol Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. 2017 Jan 19. Report No.: 0028-4793 Contract No.: 3.
6. Kappos et.al. Prespecified subgroup analysis of ocrelizumab efficacy in patients with primary progressive multiple sclerosis from the phase III ORATORIO study. EAN, Lisbon, June 2018, epresentation EPR2101.

8 Appendiks

8.1 Appendiks 1: Litteratursøgning

Der henvises til tidligere ansøgning af d.7 feb. 2018.

8.2 Appendiks 2: Resultater per studie – subgruppe analyser fra ORATORIO studiet

8.2.1 ≤ 45 år vs. ≤ 50 år vs ITT analysen

Tabel A1. **ORATORIO Alder ≤45 år vs ≤50 år vs IIT analysen – CDP12**

Trial name: ORATORIO Alder ≤45 år vs ≤50 år vs IIT analysen – CDP12										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (N, events)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			References (description of methods used for estimation)
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
≤45 år Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger) Proportion of patients with event at 120 weeks	Ocrelizumab	230	30.9 % (71)	-10.6 %	-21.37, 0.05	0.051	HR: 0.64	0.45-0.92	0.0170	Data fra EPAR eg. p88 (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	118	41.5 % (49)							
≤50 år Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger) Proportion of patients with event at 120 weeks	Ocrelizumab	350	32 % (112)	-9.9 %	-18.71, -1.02	0.029	HR: 0.67	0.5-0.91	0.009	Data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	172	41.9 % (72)							
ITT Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger) Proportion of patients with event at 120 weeks	Ocrelizumab	487	30.2 % (147)	-3,8 %	-11,0 – 3,3	NA	HR: 0.76	0.59–0.98	0.0321	Data from EPAR p89. HR is estimated by Cox regression (EPAR p82) Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	34.0 % (83)							

Tabel A2. **ORATORIO Alder ≤45 år vs ≤50 år vs IIT analysen – 25 fods gangtest**

Trial name: ORATORIO Alder ≤45 år vs ≤50 år vs IIT analysen – 25 fods gangtest										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (N, events)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			References (description of methods used for estimation)
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
≤45 år 25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	230	45.7 % (105)	-15.3 %	-26.27, -4.46	0.006	HR: 0.64	0.47-0.86	0.003	EAN 2018, EPR2101 [6], data on file (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	118	61 % (72)							
≤50 år 25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	351	47.3 % (166)	-13.2 %	-22.15, -4.19	0.004	HR: 0.68	0.53-0.87	0.002	Data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	172	60.5 % (104)							
ITT 25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	48.8 % (238)	-10.6 %	-18.27, -3.09	N/A	HR: 0.75	0.61-0.92	0.005	Data from Montalban 2017 Suppl. p17. 25FT calculated using the ranked analysis of covariance (ANCOVA) method. Confidence intervals for proportions, difference in proportions are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	59.4 % (145)							

Tabel A3. **ORATORIO Alder ≤45 år vs ≤50 år vs IIT analysen – overekstremitettsfunktion 9HPT**

Trial name: ORATORIO Alder ≤45 år vs ≤50 år vs IIT analysen – overekstremitettsfunktion 9HPT										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (N, events)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			References (description of methods used for estimation)
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
≤45 år <i>Overekstremi- tetsfunktion (9-HPT)</i> (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	230	18.3 % (42)	-13.9 %	-23.74, -4.14	0.005	HR: 0.48	0.31-0.75	<0.001	EAN 2018, EPR2101 [6], data on file (Se seksjon 4.2 tabel 4)
	Placebo	118	32.2 % (38)							
≤50 år <i>Overekstremi- tetsfunktion (9-HPT)</i> (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	351	18.8 % (66)	-13.2 %	-21.25, -5.09	0.001	HR: 0.50	0.35-0.72	<0.001	Data on file (post-hoc analysis) (Se seksjon 4.2 tabel 4)
	Placebo	172	32 % (55)							
IIT <i>Overekstremi- tetsfunktion (9-HPT)</i> (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	17.0 % (83)	-10.0 %	-16.4, -3.7	NA	HR: 0.56	0.41–0.78	0.001	Data from Montalban 2017 Suppl. p17. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 simulated data sets.
	Placebo	244	27.0 % (66)							

8.2.2 ≤ 45 år med T1-Gd+ læsioner vs. ≤ 50 år med T1-Gd+ læsioner vs ITT analyse

Tabel A4. **ORATORIO Alder ≤45 år med T1-Gd+læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner vs IIT analysen – CDP12**

Trial name: ORATORIO Alder ≤45 år med T1-Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner vs IIT analysen – CDP12										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (N, events)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			References (description of methods used for estimation)
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
≤45 år med T1 Gd+ <i>Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)</i> <i>Proportion of patients with event at 120 weeks</i>	Ocrelizumab	77	27,3 % (21)	-15,9%	-34.78, 2.84	0.096	HR: 0.52	0.27-1*	0.045	Data fra EPAR eg. p130, SmPC, data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	37	43,2 % (16)							
≤50 år med T1 Gd+ <i>Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)</i> <i>Proportion of patients with event at 120 weeks</i>	Ocrelizumab	111	32.4 % (36)	-17.6%	-34.18, -0.96	0.038	HR: 0.53	0.31-0.89	0.0160	Data fra EPAR eg. p106/107, SmPC (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	48	50 % (24)							
ITT <i>Vedvarende sygdomsforværring (efter 12 uger)</i> <i>Proportion of patients with event at 120 weeks</i>	Ocrelizumab	487	30.2 % (147)	-3,8 %	-11,0 – 3,3	NA	HR: 0.76	0.59–0.98	0.0321	Data from EPAR p89. HR is estimated by Cox regression (EPAR p82) Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	34.0 % (83)							

*Før afrunding: 0.9995719

Tabel A5. **ORATORIO Alder ≤45 år med T1-1Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-1Gd+læsioner vs IIT analysen – 25 fods gangtest**

Trial-name ORATORIO Alder ≤45 år med T1-Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner vs IIT analysen – 25 fods gangtest										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (N, events)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			References (description of methods used for estimation)
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
≤45 år med T1-Gd+ 25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	77	46.8 % (36)	-12.7 %	-32.06, 6.65	0.198	HR: 0.61	0.36-1.04	0.067	Data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	37	59.5 % (22)							
≤50 år med T1-Gd+ 25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	111	46.8 % (52)	-15.7 %	-32.2, 0.89	0.064	HR: 0.60	0.38-0.94	0.025	Data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	48	62.5 % (30)							
ITT 25 fods gangtest (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	48.8 % (238)	-10.6 %	-18.27, -3.1	N/A	HR: 0.75	0.61-0.92	0.005	Data from Montalban 2017 Suppl. p17. 25FT calculated using the ranked analysis of covariance (ANCOVA) method. Confidence intervals for proportions, difference in proportions are exact based on 10,000 Monte Carlo simulated data sets.
	Placebo	244	59.4 % (145)							

Tabel A6. **ORATORIO Alder ≤45 år med T1-1Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-Gd+ læsioner vs IIT analysen – overekstremitetsfunktion 9HPT**

Trial name: ORATORIO Alder ≤45 år med T1-Gd+ læsioner vs ≤50 år med T1-1 Gd+ læsioner vs IIT analysen – overekstremitetsfunktion 9HPT										
NCT number: <i>NCT01194570</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (N, events)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			References (description of methods used for estimation)
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
≤45 år med T1-Gd+ Overekstremitetsfunktion (9-HPT) (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	77	19.5 % (15)	-23.7 %	-42.01, -5.51	0.011	HR: 0.37	0.18-0.76	0.005	Data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	37	43.2 % (16)							
≤50 år med T1-Gd+ Overekstremitetsfunktion (9-HPT) (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	111	18.9 % (21)	-20,7 %	-36.3, -5.03	0.01	HR: 0.41	0.22-0.78	0.005	Data on file (post-hoc analysis) (Se sektion 4.2 tabel 4)
	Placebo	48	39.6 % (19)							
IIT Overekstremitetsfunktion (9-HPT) (12-week confirmed ≥20% prog)	Ocrelizumab	488	17.0 % (83)	-10.0 %	-16.4, - 3.7	NA	HR: 0.56	0.41–0.78	0.001	Data from Montalban 2017 Suppl. p17. Confidence intervals for proportions and difference in proportions are exact based on 10,000 simulated data sets.
	Placebo	244	27.0 % (66)							

8.3 Appendiks 3: Liste over alvorlige uønskede hændelser

Der henvises til tidligere ansøgning af d.7 feb. 2018.

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
<i>Patient 17</i>
HAEMORRHAGE INTRACRANIAL
<i>Patient 18</i>
OEDEMA PERIPHERAL
ABDOMINAL PAIN LOWER
DIARRHOEA
<i>Patient 19</i>
MULTIPLE SCLEROSIS
<i>Patient 20</i>
METRORRHAGIA
<i>Patient 21</i>
PYELONEPHRITIS ACUTE
PYELONEPHRITIS ACUTE
<i>Patient 22</i>
RADIUS FRACTURE
<i>Patient 23</i>
MICROCYTIC ANAEMIA
<i>Patient 24</i>
TRIGEMINAL NEURALGIA
TRIGEMINAL NEURALGIA
<i>Patient 25</i>
DEPRESSION SUICIDAL
<i>Patient 26</i>
SYNCOPE
<i>Patient 27</i>
URINARY TRACT INFECTION
<i>Patient 28</i>
CERVICAL POLYP
<i>Patient 29</i>
INFECTIOUS COLITIS*
PERITONITIS*
<i>Patient 30</i>
POST PROCEDURAL CELLULITIS
<i>Patient 31</i>
PNEUMONIA ASPIRATION

<i>Patient 32</i>
PANCREATITIS ACUTE
<i>Patient 33</i>
FIBULA FRACTURE
<i>Patient 34</i>
GASTROINTESTINAL INFECTION*
<i>Patient 35</i>
TRIGEMINAL NEURALGIA
TRIGEMINAL NEURALGIA
<i>Patient 36</i>
PARTIAL SEIZURES WITH SECONDARY GENERALISATION*
<i>Patient 37</i>
MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE*
<i>Patient 38</i>
GASTROINTESTINAL POLYP HAEMORRHAGE
<i>Patient 39</i>
FAECALOMA
URINARY RETENTION
<i>Patient 40</i>
PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS
<i>Patient 41</i>
DEHYDRATION
SEIZURE
<i>Patient 42</i>
TIBIA FRACTURE

SAE – Placebo treatment ≤ 45 år
<small>*4 SAEs ud af 15 vurderet af investigator som 'caused by study drug'</small>
<i>Patient 1</i>
FATIGUE
<i>Patient 2</i>
MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE*
<i>Patient 3</i>
TACHYCARDIA
URINARY RETENTION
<i>Patient 4</i>
PARALYSIS

<i>Patient 5</i>
URINARY RETENTION
UROSEPSIS*
<i>Patient 6</i>
FEMUR FRACTURE
<i>Patient 7</i>
HEPATITIS VIRAL
<i>Patient 8</i>
URINARY TRACT INFECTION
NEPHROLITHIASIS
URINARY TRACT INFECTION
<i>Patient 9</i>
LUNG NEOPLASM
<i>Patient 10</i>
ROAD TRAFFIC ACCIDENT
<i>Patient 11</i>
SINUSITIS
<i>Patient 12</i>
DRUG-INDUCED LIVER INJURY
CONSTIPATION
<i>Patient 13</i>
GAIT DISTURBANCE
ILEUS
PNEUMONIA
PNEUMONIA*
SEPTIC SHOCK*
<i>Patient 14</i>
SEIZURE
<i>Patient 15</i>
DEEP VEIN THROMBOSIS

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

Handelsnavn	Ocrevus
Generisk navn	Ocrelizumab
Firma	Roche
ATC kode	L04AA36
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende lægemiddel. Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 markøren på B-lymfocytter.
Administration/dosis	Gives som intravenøs infusion af dosis på 600 mg hver 6. måned
EMA Indikation	“Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in terms of disease duration and level of disability, and with imaging features characteristic of inflammatory activity”
Godkendelsesdato	18.12.2017
Offentliggørelsesdato	18.12.2017
Dokumentnummer	10039
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalg	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ocrelizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose, sammenlignet med placebo?	5
	Population	5
	Intervention.....	5
	Komparator.....	5
	Effektmål.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	7
	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
	Databaser for søgningen	9
	Søgetermer	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	11
7	Referencer	11
	Fagudvalgets sammensætning.....	13
	Medicinrådets sekretariat	13

Forkortelser

9HPT	<i>9 Hole Peg Test</i>
ARR	Absolut Risiko Reduktion
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
i.v.	intravenøst
MR	magnetisk ressonans (scanning)
MS	Multipel Sklerose
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
s.c.	subkutan injektion
SD	Standard Deviation
SDMT	Symbol Digit Modality Test
SPMS	Sekundær Progressive Multipel Sklerose

1 Formål

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

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

2 Baggrund

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men der findes flere disponerende arvelige og miljømæssige faktorer, som kan medvirke til en autoimmun reaktion mod molekyler på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter) som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med myelinskeder. Sygdommen er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og tab af aksoner [1]. MS patienter vil i varierende grad være præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsforstyrrelser, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer.

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS [2]. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker.

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [1,2]. Omkring 10-15 % af patienterne har PPMS, og denne patientgruppe er gennemsnitligt ca. 10 år ældre ved diagnostidspunktet og rummer lige mange mænd og kvinder [3]. Sygdomsbilledet er karakteriseret ved langsom, irreversibel progression af symptomer [3].

2.1 Nuværende behandling

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

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

2.2 Ocrelizumab

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

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

Population

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

Intervention

Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned. Første dosis gives som 300 mg to gange med to ugers mellemrum.

Som præmedicin skal gives både methylprednisolon 100 mg i.v. (eller tilsvarende) og antihistamin. Ved siden af kan man give febernedsettende, f.eks. paracetamol.

Komparator

Placebo

Effektmål

Se tabel 1

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

For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) ifølge de allerede definerede væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [5]. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de nedenfor angivne effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Vedvarende sygdomsforværring (Indtræder under opfølgingsperioden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint
Frafald pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
25 fods gangtest	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Overekstremitetsfunktion (9-HPT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 20 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Kognitiv funktion (SDMT)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter uden 10 % forværring	Forskel på 10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0.5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-
* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 2 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.				

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

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

3.2 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger)

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

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Fagudvalget vurderer, at hvis 3 procentpoint færre patienter oplever en SAE, vil det være klinisk relevant for lægemidlets eventuelle merværdi i forhold til placebo. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose. Desuden ønskes en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i interventionsgruppen.

Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet bivirkninger (*Withdrawals due to adverse events* eller *Discontinuation of study drug due to adverse events*): På grund af stor forskel i bivirkningsprofil mellem de forskellige DMTs anvendes behandlingsophør grundet bivirkning som et samlet mål for bivirkningstyngden på tværs af lægemidler. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der ophører med behandling grundet bivirkninger vil være klinisk relevant for merværdien af et lægemiddel i forhold til placebo. Fagudvalget har sat denne værdi tilsvarende den mindste klinisk relevante forskel på et tilsvarende effektmål defineret for attackvis sklerose.

MSQOL-54

MSQOL-54 er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [6,7]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, SF-36. Det inkluderer alle domæner fra SF-36 og har derudover 18 sygdomsspecifikke domæner, som indeholder sundhedstilstand, seksuel funktion, tilfredshed med seksuel funktion, generel livskvalitet, kognitiv funktion, energi og social funktion. Skalaen går fra 0-100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [8]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), også for patienter med MS, og fagudvalget har derfor valgt at anvende denne [9,10].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54 foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med MS, eksempelvis de generiske SF-36 og EQ-5D.

Funktionelle effektmål

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

25 fods gangtest

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

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

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

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

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

Mindre vigtige effektmål

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

MR

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

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

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

7 Referencer

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [internet]. 2010;9(5):520–32. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
2. Russell MB, Kristensen JK, Hansen BL. Multipel sklerose - Lægehåndbogen [internet]. 2017 [citeret 7. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
3. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [internet]. 2007;6(10):903–12. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442207702430>
4. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
5. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.

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

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

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

Medicinrådets sekretariat

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

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

Tillæg til protokol for vurdering af ocrelizumab til PPMS – subgrupper af patienter

Denne tekst blev sendt til ansøger og offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside, da vurderingen af ocrelizumab til subgrupper af patienter med PPMS blev indledt:

Ocrelizumab til patienter med primær progressiv multipel sklerose blev på Medicinrådets møde den 30. maj 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. Under arbejdet vil fagudvalget vurdere, om populationen kan defineres yderligere.