

Medicinrådets vurdering vedrørende ofatumumab til behandling af attackvis multipel sklerose



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	29. november 2021
------------------	-------------------

Dokumentnummer	128214
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Attakvis multipel sklerose.....	6
3.2	Ofatumumab.....	7
3.3	Nuværende behandling.....	7
3.3.1	Inddeling af patienter.....	7
3.3.2	Førstelinjepræparater.....	7
3.3.3	Andenlinjepræparater.....	8
4.	Metode	8
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur.....	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimer og kategorier.....	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	22
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	23
5.2.1	Litteratur.....	23
5.2.2	Databehandling og analyse.....	26
5.2.3	Evidensens kvalitet.....	26
5.2.4	Effektestimer og kategorier.....	27
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	32
6.	Andre overvejelser	33
7.	Relation til behandlingsvejledning	33
8.	Referencer	34
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	35
10.	Versionslog	37
11.	Bilag	38
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias.....	38
	Bilag 2: GRADE.....	40



1. Medicinrådets konklusion

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet vurderer, at patienterne i det kliniske studie er fulgt i for kort tid til at dokumentere om ofatumumab kan forsinke, at sygdommen udvikler sig på længere sigt. Data indikerer dog, at ofatumumab kan være et mere effektivt lægemiddel end teriflunomid. Ofatumumab har en moderat merværdi på de relative effektforskelle for vedvarende sygdomsforværring og attackrate, men de absolutte effektforskelle overstiger ikke de mindste klinisk relevante forskelle. Derfor konkluderer Medicinrådet, at værdien af ofatumumab til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder sammenlignet med teriflunomid

Det er pga. usikkerhed omkring balancen mellem effekt og risiko for langsigtede alvorlige bivirkninger for gruppen af patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, at Medicinrådet ikke kan kategorisere lægemidlets værdi.

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet konkluderer, at værdien af ofatumumab til patienter med høj sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder sammenlignet med ocrelizumab. Medicinrådet vurderer ud fra de tilgængelige data, at ofatumumab hverken har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ocrelizumab. Medicinrådet bemærker, at der er større usikkerhed ved ofatumumab end ocrelizumab angående risiko for langsigtede bivirkninger.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. november 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AR	<i>Adverse Reaction</i>
CDP	<i>Confirmed Disability Progression</i>
CDW	<i>Confirmed Disability Worsening</i>
CI:	Konfidensinterval
CrI	<i>Credible Interval</i>
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
JCV	John Cunningham virus
MR	Magnetisk Resonans
MS	Multipel sklerose
MSQOL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PML	Progressiv multifokal leukoencefalopati
PP:	<i>Per Protocol</i>
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RMS	Relapserende multipel sklerose
RR:	Relativ risiko
RRMS	Recidiverende relapserende multipel sklerose
SDMT	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af ofatumumab til attackvis MS er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Novartis. Medicinrådet modtog ansøgningen den 14. juni 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har ofatumumab sammenlignet med teriflunomid for voksne patienter med aktiv attackvis MS og gennemsnitlig sygdomsaktivitet (førstelinjebehandling)?
2. Hvilken værdi har ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab for voksne patienter med aktiv attackvis MS og høj sygdomsaktivitet (andenlinjebehandling)?

3.1 Attackvis multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk lidelse i centralnervesystemet, der typisk debuterer i 20-40 års alderen og rammer kvinder ca. dobbelt så ofte som mænd. I Danmark lever omkring 17.000 personer med MS, og den årlige incidens er ca. 600 [1,2].

MS er karakteriseret ved, at flere lokaliserede områder i hjerne og rygmarg angribes af immunologiske celler og komponenter, som ødelægger myelinsker omkring nervefibrenes udløbere (aksoner). Tab af myelinskede forringer eller ødelægger aksonets evne til at transmittere elektriske signaler og medfører nedsat ledningshastighed eller ledningsblok resulterende i neurologiske udfald. Udover at være immunmedieret er sygdommens underliggende årsag ukendt. Der er dog fundet en række genetiske, miljømæssige og livsstilsassocierede risikofaktorer [3,4].

Patienter med MS vil opleve symptomer på deres sygdom, afhængigt af hvor deres læsion befinder sig i centralnervesystemet. Disse symptomer omfatter synspåvirkning, nedsat motorisk funktion, føleforstyrrelser, nedsat balance, vandladningsforstyrrelse, forstoppelse, nedsat seksualfunktion, smerter, træthed samt nedsat hukommelse og koncentrationsevne. Patienternes livskvalitet kan være meget negativt påvirket af symptomerne på deres sygdom.

MS kan inddeles i to overordnede kategorier: attackvis MS og progressiv MS. Attackvis MS er langt den hyppigste form for MS og er karakteriseret ved attackvise episoder med forværring af symptomer efterfulgt af perioder med bedring. Attackvis MS kan progrediere til sekundær progressiv MS (SPMS), hvor der ses et sygdomsforløb med progressiv forværring. MS kan også kategoriseres yderligere i forhold til, om sygdommen er aktiv eller ikke-aktiv [5,6]. Med aktivitet menes der attacker eller forværring, som ses på scanninger.



3.2 Ofatumumab

Ofatumumab (Kesimpta) er et fuldt humaniseret monoklonalt IgG₁ antistof, der binder specifikt til et molekyle, som kaldes CD20. CD20 er et overfladeprotein på B-celle-lymfocytter og i mindre grad på nogle T-celle-lymfocytter [7,8].

Ofatumumab virker som et B-celle-deleterende lægemiddel i lighed med andre monoklonale antistoffer rettet mod CD20, f.eks. rituximab og ocrelizumab.

Ofatumumab er tilgængeligt i form af en opløsning til subkutan injektion. Ofatumumab doseres med 20 mg om ugen de første tre uger. Herefter holdes en uges pause, før der overgås til månedlig dosering.

Ofatumumab er indiceret til behandling af voksne patienter med attackvise former for MS med aktiv sygdom defineret ved kliniske og/eller radiologiske undersøgelser. Indikationen omfatter nydiagnosticerede patienter med attackvis MS og patienter, der allerede er i behandling, men som skifter behandling pga. manglende effekt eller bivirkninger. Ofatumumabs indikation omfatter således både 1. og 2. linje i dansk behandlingspraksis inden for MS. Se mere i afsnit 3.3 Nuværende behandling.

3.3 Nuværende behandling

MS er en uhelbredelig sygdom, og i attackvis MS er det overordnede behandlingsformål at begrænse varighed og intensitet af det akutte attack, at symptomlindre samt at reducere frekvens og intensitet af fremtidige attack. Derved håber man at kunne begrænse funktionstab og øge patientens livskvalitet. Behandling af attackvis MS kan således inddeles i to kategorier: symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (disease modifying therapy, DMT).

3.3.1 Inddeling af patienter

Lægemidler til behandling af attackvis MS er delt op i første og anden linje i Medicinrådets nuværende behandlingsvejledning [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. attackvis multipel sklerose-vers. 1.2 \(medicinraadet.dk\)](#) og lægemiddelrekommandation [Medicinrådets lægemiddelrekom. og behandlingsvejl. vedr. attackvis multipel sklerose-vers. 1.4 \(medicinraadet.dk\)](#) [9,10]. Dette skal forstås således, at de mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler kaldes andenlinjepræparater og forbeholdes patienter med størst sygdomsaktivitet eller patienter, hvor førstelinjebehandling viser sig ikke at være effektiv nok.

3.3.2 Førstelinjepræparater

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af førstelinjepræparater, omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret klinisk og radiologisk). Skift mellem lægemidler inden for gruppen af førstelinjepræparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.



Patienter, som behandles med førstelinjepræparater, opdeles efter graviditetsønske og anvendelse af antikonception. Baggrunden for dette er, at der anbefales forskellige udvaskningsperioder for lægemidlerne inden påbegyndt graviditet. I den nuværende behandlingsvejledning er dimethylfumarat og teriflunomid klinisk ligestillede til mænd og kvinder, som benytter antikonception [10]. I lægemiddelrekommandationen er teriflunomid førstevalg for populationen ”mænd og kvinder, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske” og dimethylfumarat for populationen ”kvinder, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år”.

3.3.3 Andenlinjepræparater

Patienterne, som kan behandles med lægemidler fra gruppen af andenlinjepræparater [9], er:

- patienter med fortsat sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk) på et førstelinjepræparat
- patienter med høj sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk), som ikke tidligere har været behandlet.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende ofatumumab beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har ofatumumab sammenlignet med teriflunomid for voksne patienter med aktiv attackvis MS og gennemsnitlig sygdomsaktivitet (førstelinjebehandling)?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen:

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020;383(6):546–5 [10]



I artiklen indgår de to identiske RCT'er ACSLEPIOS I & II, hvor ofatumumab testes over for teriflunomid i en MS-patientpopulation.

ASCLEPIOS består af to identiske fase III randomiserede og kontrollerede kliniske forsøg (ASCLEPIOS I & II). De kliniske forsøg var parallelle, dobbeltblindede, placebokontrollerede og med en aktiv komparator, som var teriflunomid. Her blev MS-patienter med enten attackvis MS (~95 %) eller sekundær progressiv MS med sygdomsaktivitet randomiseret 1:1 til 20 mg s.c. ofatumumab hver 4. uge (efter initialdosis) eller 14 mg teriflunomid dagligt i op til 30 måneder. Studiet er designet med en hierarkisk analyseplan, hvor det primære endepunkt er årlig attackrate. Sekundære endepunkter bestod bl.a. af sygdomsforværring (CDP-3), magnetisk resonansskanning og nye T2-læsioner. I alt blev 946 patienter randomiseret til ofatumumab og 936 til teriflunomid. Den mediane opfølgningstid var 1,6 år.

Ansøger har vedlagt *data on file* på endepunkterne kognitiv funktion og livskvalitet. Resultaterne stammer fra ASCLEPIOS I & II.

Disse data kan belyse effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data ([Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser \(medicinraadet.dk\)](#)) Data-on-file er fortrolige da ansøger endnu ikke har offentliggjort dem.

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. Hauser SL et al. N Engl J Med. 2020 [10]	ASCLEPIOS I, fase 3 randomiseret og kontrolleret dobbeltblindet studie. Median opfølgningstid: 1,6 år	NCT02792218	Klinisk spørgsmål 1 og 2
Ibid.	ASCLEPIOS II	NCT02792231	Klinisk spørgsmål 1 og 2

Som beskrevet i protokollen til vurdering af ofatumumab til behandling af attackvis MS udgør studiet af Hauser et al. (ASCLEPIOS I & II) et tilstrækkeligt datagrundlag sammen med EMAs EPAR [11] til at besvare klinisk spørgsmål 1.



Tabel 2. Baselinekarakteristika

	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomid (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomid (N = 474)
Alder, år	38,9 ± 8,8	37,8 ± 9,0	38,0 ± 9,3	38,2 ± 9,5
Kvinder, n (%)	318 (68,4)	317 (68,6)	319 (66,3)	319 (67,3)
Type af MS, n (%) Attakvis MS; Sekundær progressiv	438 (94,2); 27 (5,8)	434 (93,9); 28 (6,1)	452 (94,0); 29 (6,0)	450 (94,9); 24 (5,1)
Tid siden symptomdebut, år	8,36 ± 6,84	8,18 ± 7,21	8,20 ± 7,40	8,19 ± 7,38
Tid siden diagnose, år	5,77 ± 6,05	5,64 ± 6,20	5,59 ± 6,38	5,48 ± 6,00
Ingen tidligere sygdomsmodificerende behandling, n (%)	191 (41,1)	182 (39,4)	195 (40,5)	181 (38,2)
Tidligere sygdomsmodificerende behandling, n (%)				
Interferon beta	189 (40,6)	193 (41,8)	197 (41,0)	193 (40,7)
Glatirameracetat	124 (26,7)	106 (22,9)	118 (24,5)	149 (31,4)
Dimethylfumarat	36 (7,7)	37 (8,0)	36 (7,5)	44 (9,3)
Teriflunomid	8 (1,7)	6 (1,3)	13 (2,7)	9 (1,9)
Daclizumab	5 (1,1)	12 (2,6)	8 (1,7)	7 (1,5)
Fingolimod	10 (2,2)	15 (3,2)	13 (2,7)	10 (2,1)
Natalizumab	31 (6,7)	36 (7,8)	26 (5,4)	20 (4,2)
B-celleterapi	2 (0,4)	3 (0,6)	0	0
Laquinimod	5 (1,1)	4 (0,9)	2 (0,4)	7 (1,5)
Anden sygdomsmodificerende behandling	52 (11,2)	65 (14,1)	68 (14,1)	81 (17,1)
Antal relaps sidste 12 måneder	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,7
Antal relaps sidste > 12-24 måneder	0,9 ± 0,9	0,9 ± 1,2	0,7 ± 0,9	0,8 ± 1,0
EDSS-score	2,97 ± 1,36	2,94 ± 1,36	2,90 ± 1,34	2,86 ± 1,37
Antal af gadolinium- enhancing lesions per T1- weighted MRI scanning	1,7 ± 4,9	1,2 ± 2,6	1,6 ± 4,1	1,5 ± 4,1



Baselinekarakteristika er velbalanceret mellem studiearmene og med stor lighed i sygdomsbyrde for interventions – og komparatorarme i henholdsvis ASCLEPIOS I & II. Der indgår 5-6 % patienter med sekundær progressiv multipel sklerose i studiet. Det bidrager med noget usikkerhed, idet patienter med sekundær progressiv multipel sklerose ikke er en del af det kliniske spørgsmål fra Medicinrådets protokol til vurdering af ofatumumab til attackvis MS. Fagudvalget bemærker, at der er en stor andel af de behandlingserfarne patienter i ASCLEPIOS, der har modtaget injektionspræparater såsom interferon eller glatirameracetat ved tidligere behandling. Dette er ulig dansk klinisk praksis, hvor kun et fåtal af patienterne i dag behandles med interferoner eller glatirameracetat. Derudover er der væsentligt færre patienter, som har modtaget teriflunomid og dimethylfumarat i studiepopulationen end i dansk klinisk praksis [12]. B-celledepleterende behandling inden for de sidste to år er et eksklusionskriterium i ASCLEPIOS og antallet af patienter, der har modtaget B-celledepleterende behandling, er også meget lavt i ASCLEPIOS ift. den danske population af MS-patienter. Her er det ca. 15 % af patienterne i sygdomsmodificerende behandling, der modtager B-celledepleterende behandling (ocrelizumab eller rituximab), dvs. at der er flere væsentlige forskelle mellem studiepopulationen i ASCLEPIOS og den danske population af MS ift. tidligere modtaget behandling. Hvilken betydning det har for overførbareheden af studiets resultater er svært at forudsige.

Gennemsnitsalderen i ASCLEPIOS var ca. 38 år, hvilket er noget lavere end medianalderen i den danske population af MS-patienter, hvor medianalderen er 50-59 år [12]. Dog matcher de 38 år meget godt med medianalderen for behandlingsnaive danske patienter. I ASCLEPIOS var patienterne over 55 år eller med en EDSS-score over 5,5 ekskluderet fra deltagelse. Denne population udgør en betydelig del af den danske MS-patientpopulation. Generelt forventes en yngre patientpopulation at kunne tolerere og evt. respondere bedre på behandling end en ældre patientpopulation.

Tabel 3. Danske MS-patienter i aktuel sygdomsmodificerende behandling, 2021 [12]

Behandling	Antal	Procent
Dimethylfumarat	1.586	18,4
Teriflunomid	1.572	18,2
Fingolimod	1.314	15,2
Ocrelizumab	1.111	12,9
Natalizumab	1.058	12,3
Interferon beta	887	10,3
Glatirameracetat	417	4,8
Cladribin	212	2,5
Alemtuzumab	149	1,7
Anden behandling	313	3,8



5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt et datagrundlag, der er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, og dataanalyserne er beskrevet tilstrækkeligt og udført hensigtsmæssigt. Der indgår data på alle ønskede effektmål. Effektdata er baseret på ITT-populationen i ASCLEPIOS, og sikkerhedsdata er baseret på sikkerhedspopulationen.

På effektmålet årlig attackrate er attackraten justeret på baggrund af en negativ binomialfordeling med en log-link funktion, hvori kovariater for studiepopulationen og historisk attackrate indgår. Dette er beskrevet i det kliniske studie af lægemidlet [10]. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

I protokollen til vurdering af ofatumumab til attackvis MS efterspurgte Medicinrådet resultater for endemålet livskvalitet på det sygdomsspecifikke mål for livskvalitet MSQOL-54. Ansøger har ikke kunnet levere MSQOL-54-data, men i stedet rapporteret livskvalitet med det generiske mål EQ-5D-5L. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen for klinisk **spørgsmål 1**. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Der er nedgraderet for indirekthed på alle effektmål, da populationen i studiet adskiller sig fra patienter i dansk klinisk praksis ved bl.a. at være mere behandlingsnaive og have modtaget anden sygdomsmodificerende terapi end patienter modtager i dansk klinisk praksis. På enkelte effektmål er der nedgraderet for unøjagtighed, da der var brede konfidensintervaller. Den laveste evidenskvalitet for et kritisk effektmål er ”meget lav”, hvilket bliver den samlede konklusion.

Medicinrådet har vurderet studierne ved Cochrane risk of bias tool 2.0. Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias er lav.

Når evidensens kvalitet er meget lav, betyder det, at nye studier med meget høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)	Andel patienter med en ændring i CDP bekræftet efter 3 mdr. (10 %-point)	Kritisk	-4,90 %-point (95 % CI: -7,20; -1,98)	Ingen dokumenteret merværdi	0,655 (95 % CI: 0,500; 0,858)	Moderat merværdi	Moderat merværdi for den relative effektforskel
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger (3 %-point) Suppleret med kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil (kvalitativ vurdering)	Kritisk	1,1 %-point (95 % CI: -1,4; 3,6)	Ingen dokumenteret merværdi	1,151 (95 % CI: 0,855; 1,550)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Årlig attackrate	Antal attacker pr. patient om året (0,1 attacker pr. patient pr. år)	Vigtig	-0,128 årlig attackrate (95 % CI: -0,163; -0,093)	Ingen dokumenteret merværdi	ASCLEPIOS I: RR 0,49 (95 % CI: 0,37; 0,65) ASCLEPIOS II: RR 0,42 (95 % CI: 0,31; 0,56)	Moderat merværdi	Moderat merværdi for den relative effektforskel
Kognitiv funktion	Andel patienter, som undgår en 10 %-points forværring på SDMT (10 %-point)	Vigtig	████████████████████ ████████████████	████████████████████ ████████████████ 	████████████████████ ████████████████	████████████████████ ████████████████	████████████████████ ████████████████



Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i MSQOL54 (0,5 SD)	Vigtig	██████████	██████████ ██████████ █	█	█	█

Konklusion	Fagudvalget vurderer, at ofatumumab samlet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Hvis man udelukkende tager udgangspunkt i de relative effektforskelle har ofatumumab en moderat merværdi til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet sammenlignet med teriflunomid på effektmålene vedvarende sygdomsforværring og attackrate.
------------	--

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = Relativ risiko.

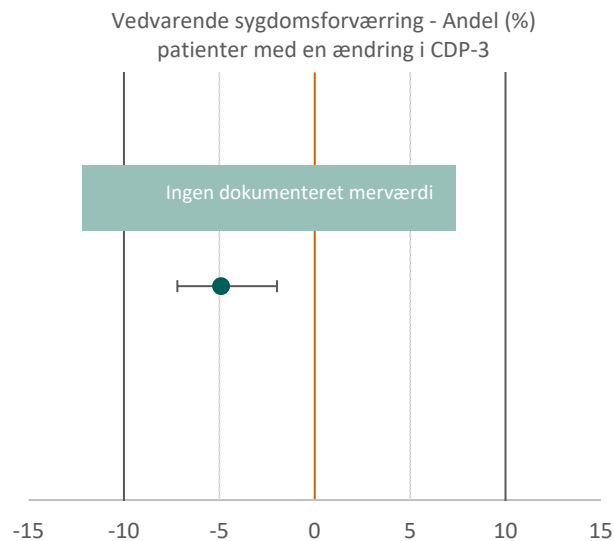


Vedvarende sygdomsforværring

Som beskrevet i protokollen er effektmålet sygdomsforværring kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen og forværring af symptomer. Effektmålet dækker over andelen af patienter, der oplever vedvarende sygdomsforværring, og derfor er en positiv ændring i andelen et negativt resultat for patienterne.

Medicinrådet har i protokollen til vurdering af ofatumumab til behandling af attackvis MS anmodet om længst muligt opfølgningstid. Ansøger har vedlagt effektestimater på effektmålet vedvarende sygdomsforværring, som er opgjort efter 2 år. Omtrent 2/3 af patientpopulationen er blevet censureret ved 2 år. Det medfører, at effektestimatet er behæftet med en betydelig usikkerhed.

I ASCLEPIOS I havde 11,3 % af patienterne behandlet med ofatumumab en vedvarende sygdomsforværring, som blev bevaret over 3 måneder ved 2 års **opfølgningstid**, hvilket var tilfældet for 15,4 % patienterne i komparatorarmen. Tilsvarende var det 10,5 % og 14,6 % for henholdsvis ofatumumab og teriflunomid i ACLEPIOS II.



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for vedvarende sygdomsforværring. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har ofatumumab foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. vedvarende sygdomsforværring.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 4, (RR: 0,66 (0,50; 0,86) har ofatumumab en **moderat merværdi** vedr. vedvarende sygdomsforværring.



Fagudvalget vurderer, at ofatumumab samlet set har en moderat merværdi vedr. vedvarende sygdomsforværringer ift. de relative effektmål. Dermed ser fagudvalget bort fra, at den mindste klinisk relevante forskel på den absolutte effektforskel ikke er opnået. Det gør fagudvalget, fordi andelen af patienter, der får en vedvarende sygdomsforværring i komparatorarmen, er meget lav (~15 %), og muligheden for at opnå en forskel på 10 %-point ved behandling med ofatumumab er uforholdsvist svær at opnå. Dette ville indebære, at risikoen for vedvarende sygdomsforværring skulle reduceres til mindre end 5 %. Fagudvalget bemærker, at en signifikant forskel på 4,9 %-point i, hvor stor en andel patienter der oplever en vedvarende sygdomsforværring efter 2 års opfølgningstid, er et markant resultat inden for behandling af attackvis MS.

Fagudvalget argumenterer yderligere med, at de antager, at ofatumumabs effekt på at bremse den vedvarende sygdomsforværring akkumuleres henover behandlingsperioden, og at effekten derfor vil have en markant klinisk relevans for patienter med attackvis MS.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer ofatumumab sammenlignet med komparator. Samtidig kan patienterne være præget af mange alvorlige symptomer på deres sygdom. Fagudvalget ønskede både en kvantitativ opgørelse opgjort som antal patienter, der oplevede en eller flere alvorlige bivirkninger, og en kvalitativ gennemgang af ofatumumabs bivirkningsprofil.

Ansøger har ikke indsendt data for alvorlige bivirkninger, men for alvorlige uønskede hændelser. Medicinrådet accepterer denne tilgang, men understreger, at det bidrager til usikkerhed vedr. opgørelsen over bivirkninger.

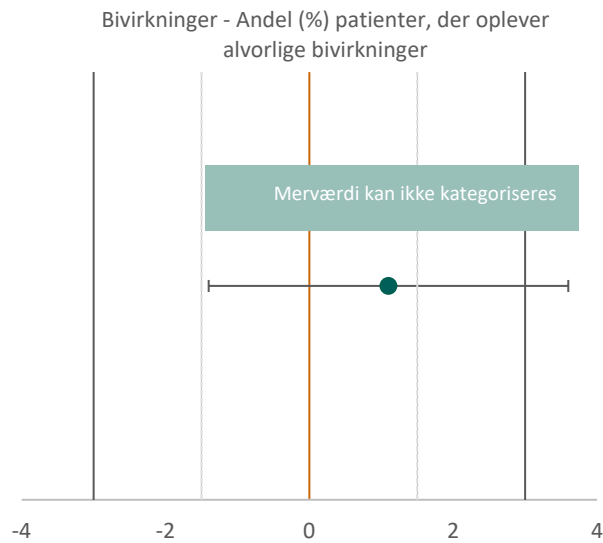
Alvorlige bivirkninger

Medicinrådet finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere alvorlige bivirkninger, er relevant for vurderingen. Da der allerede eksisterer flere effektive behandlingsalternativer, vil fagudvalget ikke acceptere, at en ny behandling er markant mere bivirkningstung.

Ansøger har opgjort tal for alvorlige uønskede hændelser:

I ASCLEPIOS I oplevede 10,3 % af patienterne behandlet med ofatumumab en alvorlig uønsket hændelse, hvilket var tilfældet for 8,2 % patienterne i komparatorarmen behandlet med teriflunomid. Tilsvarende var det 7,9 % og 7,6 % for henholdsvis ofatumumab og teriflunomid i ASCLEPIOS II.

Af EMAs EPAR fremgår det, at de hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelser ved behandling med ofatumumab var følgende: infektioner (2,5 %), traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer (1,4 %), psykiatriske lidelser (1,1 %) og godartede tumorer, ondartede og uspecificerede (herunder cyster og polypper) (1,0 %). Andelen af patienter, der afbrød behandling på grund af en alvorlig uønsket hændelse, var for ofatumumab 11 patienter (1,2 %) og for teriflunomid 8 patienter (0,8 %).



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. 95 % konfidensintervallet omfatter både positive og negative værdier. Derfor kan den foreløbige værdi af ofatumumab vedr. patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 4, RR: 1,15 (95 % CI: 0,865; 1,56) kan værdien af ofatumumab foreløbigt **ikke kategoriseres** vedr. alvorlige bivirkninger.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Medicinrådet har ønsket en gennemgang af ofatumumabs bivirkningsprofil med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Medicinrådet ønsker sikkerhedsdata på langtidseffekter (≥ 5 år) ved behandling med ofatumumab. Herunder ønskes bivirkninger angivet med særligt fokus på udvikling af neutropeni, faldende IgG-niveauer, infektioner og vaccinationsrespons.



Tabel 5. Sikkerhedsresultater for ASCLEPIOS I & II

	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomid (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomid (N = 474)
Alle uønskede hændelser	382 (82,2)	380 (82,3)	409 (85,0)	408 (86,1)
Uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør	27 (5,8)	24 (5,2)	27 (5,6)	25 (5,3)
Infektion	229 (49,2)	238 (51,5)	259 (53,8)	255 (53,8)
Injektionsrelateret systemisk reaktion	75 (16,1)	76 (16,5)	116 (24,1)	64 (13,5)
Alvorlig uønsket hændelse	48 (10,3)	38 (8,2)	38 (7,9)	36 (7,6)
Alvorlig infektion	12 (2,6)	7 (1,5)	12 (2,5)	10 (2,1)
Alvorlig injektions-relateret reaktion	2 (0,4)	0	0	0
Neoplasi	3 (0,6)	3 (0,6)	2 (0,4)	1 (0,2)
Død	0	0	0	1 (0,2)

Uønskede hændelser af særlig interesse

Ifølge EMAs EPAR vurderes de mest centrale sikkerhedsrisici ved behandling med ofatumumab at være risikoen for injektionsrelaterede reaktioner og en øget infektionsrisiko. Dette er i lighed med andre CD20-depleterende lægemidler. Heraf kommer også risikoen for et nedsat vaccinationsrespons på levende eller svækkede vacciner med en efterfølgende risiko for infektion. I EMAs EPAR vurderes det, at klinisk relevante uønskede hændelser såsom injektionsrelaterede reaktioner, øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, herpes – eller varicella-zoster virusinfektioner – var hyppigere i ofatumumab-armen end i komparatorarmen i sikkerhedsdatasættet [11].

De hyppigst rapporterede infektioner omfattede, men var ikke begrænset til: nasopharyngitis (18,0 %), øvre luftvejsinfektioner (10,3 %), urinvejsinfektioner (10,3 %) og influenza (6,6 %).

Øget kræftisiko er kendt fra andre immunmodulerende lægemidler. F.eks.er brystkræft inkluderet som en uønsket hændelse ved behandling med ocrelizumab og på samme måde hudkræft for sphingosine-1-fosfat-modulatorerne, hvor især fingolimod er benyttet i dansk klinisk praksis. Det data, der foreligger i denne ansøgning, kan ikke afvise, at en lignende risiko gælder ved langtidsbehandling med ofatumumab. Kræftisiko er beskrevet i ofatumumabs *risk management plan* (RMP) til EMA, og aktive maligniteter er inkluderet som en kontraindikation i ofatumumabs SmPC.



Idet den mediane opfølgningstid i studiet var 1,6 år mener fagudvalget ikke, at datagrundlaget kan sige noget om langtidsbivirkningerne ved ofatumumab. Ansøger skriver, at data fra et open-label follow-up-studie, ALITHIOS, viser, at infektionsrisikoen ved 3,5 år er konsistent med, hvad der er rapporteret i ASCLEPIOS I & II. Fagudvalget vurderer, at der på nuværende tidspunkt er en usikkerhed omkring bivirkninger ved langtidsbehandling med ofatumumab.

Konklusion angående bivirkninger

Fagudvalget finder det ikke dokumenteret ud fra det indleverede datagrundlag, at der er en afgørende forskel mellem ofatumumab og teriflunomid angående sikkerhed.

Fagudvalget har et stort kendskab og lang erfaring i at behandle med teriflunomid, hvor bivirkningsprofilen og monitorering er håndterbar i klinisk praksis. Mht. ofatumumab er fagudvalget bekymret for alvorlige langtidsbivirkninger (heriblandt late-onset neutropeni, opportunistiske infektioner, reduceret vaccinerespons og faldende IgG-niveauer), som ikke er tilstrækkeligt belyst i de foreliggende studier pga. den begrænsede opfølgningstid.

Fagudvalget vurderer, at ofatumumab **ingen dokumenteret værdi** har vedr. bivirkninger, men tager forbehold for væsentlige usikkerheder, hvad angår langtidsbivirkninger ved behandlingen, som fylder meget i den konkrete kliniske vurdering af patientens behandlingsmuligheder.

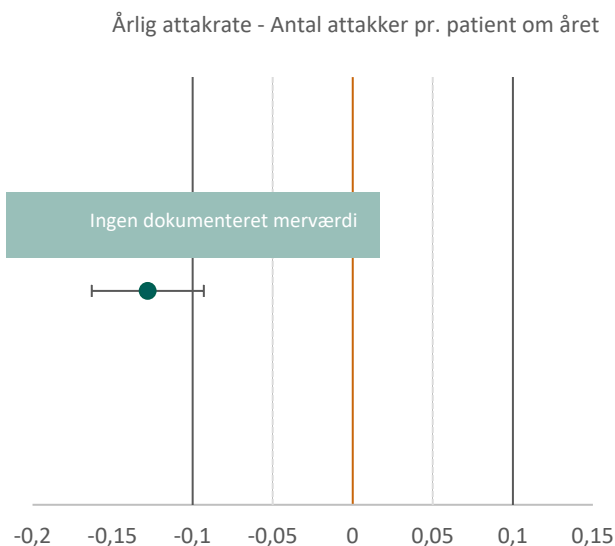
Årlig attackrate

Som beskrevet i protokollen er effektmålet årlig attackrate vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi attacker ofte medfører varige funktionstab hos patienter med attackvis MS. Effektmålet dækker over antal attack pr. år, hvorved en positiv ændring er et negativt resultat for patienterne.

I ASCLEPIOS I var årlig attackrate 0,11 (95 % CI 0,09; 0,14) for ofatumumab og 0,22 (95 % CI 0,18; 0,26) for teriflunomid, hvilket resulterede i en estimeret absolut forskel på -0,11 (95 % CI -0,16; -0,06) og en estimeret relativ forskel på 0,49 (95 % CI 0,37; 0,65).

I ASCLEPIOS II var årlig attackrate 0,10 (95 % CI 0,08; 0,13) for ofatumumab og 0,25 (95 % CI 0,21; 0,3) for teriflunomid, hvilket resulterede i en estimeret absolut forskel på -0,15 (95 % CI -0,2; -0,09) og en estimeret relativ forskel på 0,42 (95 % CI 0,31; 0,56).

Fagudvalget bemærker, at den årlige attackrate inden randomisering ca. er 1,3 attack pr. år for samtlige patienter i begge studier (se tabel 4), mens den i ASCLEPIOS-studiet falder til henholdsvis 0,11 og 0,22. Det er en meget stor forskel i attackrate før og efter studiestart. Den årlige attackrate er justeret på baggrund af en negativ binomialfordeling med en log-link-funktion for bedre at kunne predikere attackraten i subpopulationer i studiet. I og med at den historiske attackrate indgår i denne justering, antager fagudvalget, at usikkerheden på den historiske attackrate kan påvirke effektestimatet på den justerede årlige attackrate. Det antages dog at være fordelt jævnt på begge arme i studiet, så usikkerheden på forskellen i attackrate er lille.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for årlig attackrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel er fremkommet ved en simpel metaanalyse af begge studier (ASCLEPIOS I & II) og afspejler en klinisk relevant effektforskel på -0,128 angreb pr. år, men den øvre grænse for konfidensintervallet er større end den klinisk relevante forskel. Derfor er den foreløbige værdi af ofatumumab **ingen dokumenteret merværdi** vedr. årlig attackrate.

Ansøger har ikke indsendt et estimat fra en metaanalyse for den relative effektforskel på den justerede årlige attackrate for ASCLEPIOS I & II for begge studier.

Baseret på de relative risici på 0,49 (95 % CI: 0,37; 0,65) og 0,42 (95 % CI: 0,31; 0,56) har ofatumumab foreløbigt en **moderat merværdi** vedr. årlig attackrate.

Fagudvalget vurderer, at ofatumumab samlet set har en **moderat merværdi** vedr. årlig attackrate ift. de relative effektmål. Det gør fagudvalget, fordi attackraten er meget lille i komparatorarmen i ASCLEPIOS (0,22; 0,25), og derved er det uforholdsmæssigt svært at opnå en statistisk signifikant gennemsnitlig forskel på 0,1 angreb/år.

Fagudvalget mener endvidere, at ofatumumabs effekt på årlig attackrate akkumuleres henover behandlingsperioden, og at effekten derfor vil have en markant klinisk relevans for patienter med attackvis MS, idet det er en kronisk sygdom med livslang behandling.

Kognitiv funktion

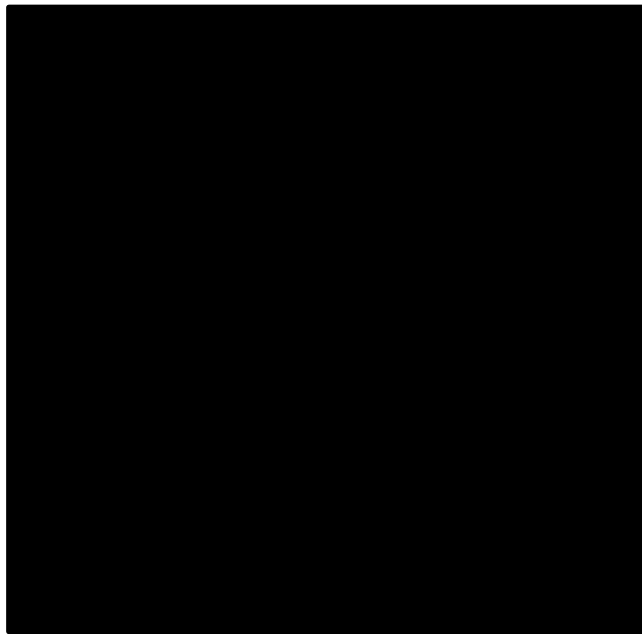
Som beskrevet i protokollen er effektmålet kognitiv funktion vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes kognitive funktion har stor



betydning for patienternes trivsel og funktionsniveau. Ansøger har vedlagt resultater for effektmålet kognitiv funktion som *data on file*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text block]

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Fagudvalget vurderer, at ofatumumab samlet set **ingen dokumenteret merværdi** har vedr. kognitiv funktion.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes livskvalitet selvsagt har stor betydning for lægemidlets umiddelbare værdi for patienterne. Ansøger har vedlagt resultater for effektmålet livskvalitet som *data on file* og med det generiske EQ-5D-5L-livskvalitetsværktøj efter 96 ugers opfølgning.

[Redacted text block]

Fagudvalget vurderer, at ofatumumab aggregeret ingen dokumenteret merværdi har vedr. livskvalitet.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at patienterne i det kliniske studie er fulgt i for kort tid til at dokumentere om ofatumumab kan forsinke, at sygdommen udvikler sig på længere sigt. Data indikerer dog, at ofatumumab kan være et mere effektivt lægemiddel end teriflunomid. Ofatumumab har en moderat merværdi på de relative effektforskelle for vedvarende sygdomsforværring og attackrate, men de absolutte effektforskelle overstiger ikke de mindste klinisk relevante forskelle. Derfor vurderer fagudvalget, at værdien af ofatumumab til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder sammenlignet med teriflunomid.

Det er pga. usikkerhed omkring balancen mellem effekt og risiko for langsigtede alvorlige bivirkninger for gruppen af patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, at fagudvalget ikke kan kategorisere lægemidlets værdi.

Fagudvalget mener, at **ofatumumab ikke er relevant som førstelinjebehandling** i fagudvalgets nuværende behandlingsalgoritme (se afsnit 3.3) til patienter med attackvis MS grundet bekymring for langsigtede og alvorlige bivirkninger.



5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab for voksne patienter med aktiv attackvis MS og høj sygdomsaktivitet (andenlinjebehandling)?

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Der findes ikke studier, hvor ofatumumab er direkte sammenlignet med ocrelizumab. Derfor har Medicinrådet angivet en søgestreng i protokollen, så ansøger kunne finde studier til en indirekte sammenligning. Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen og udvalgt to fuldtekstartikler.

Besvarelsen på klinisk spørgsmål 2 baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, samt registreringsstudiet for ocrelizumab. Ansøger har derudover indsendt upublicerede *data on file* fra ASCLEPIOS-studiet.

Disse data kan belyse effektmålene i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data ([Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser \(medicinraadet.dk\)](#))

Tabel 6. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. Hauser SL et al. N Engl J Med. 2020 [10]	ASCLEPIOS I	NCT02792218	Klinisk spørgsmål 1 og 2
Ibid.	ASCLEPIOS II	NCT02792231	Klinisk spørgsmål 1 og 2
Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Hauser SL et al. N Engl J Med. 2017	OPERA I	NCT01247324	Klinisk spørgsmål 2
Ibid.	OPERA II	NCT01412333	Klinisk spørgsmål 2

ASCLEPIOS og OPERA er fase III registreringsstudier for henholdsvis ofatumumab og ocrelizumab. Studierne er randomiserede kontrollerede forsøg af høj kvalitet med ens inklusions- og eksklusionskriterier, men af forskellig varighed. OPERA varede i 96 uger, mens varigheden af ASCLEPIOS blev justeret på baggrund af en prædefineret



hændelsesrate, der resulterede i en median opfølgningstid på 1,6 år. De prædefinerede hændelsesrater var opnået, når følgende konditioner var opfyldt:

- Hvert forsøg havde opsamlet nok data til at kunne detektere med 90 % power en 40 %'s behandlingseffekt på årlig attackrate.
- Begge forsøg tilsammen havde opsamlet nok data til at kunne detektere med 90 % power en 38,6 %'s relativ reduktion i vedvarende sygdomsforværring efter 3 mdr. (CDW-3).
- Begge forsøg tilsammen havde opsamlet nok data til at kunne detektere med 80 % power en 38,6 %'s relativ reduktion i vedvarende sygdomsforværring efter 6 mdr. (CDW-6).

Patientpopulationerne er forskellige i ASCLEPIOS og OPERA (se baselinekarakteristika), hvilket påvirker sammenligneligheden af effektmålet på tværs af studierne negativt.



Tabel 7. Baselinekarakteristika

Baseline karakteristika	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II		OPERA I		OPERA II	
Intervention	Ofatumumab 20 mg subkutant hver 4. uge, efter 20 mg loading dosis ved dag 1, 7 og 14				Ocrelizumab 600 mg intravenøst hver 24 uge			
Komparator	Teriflunomid 14 mg peroralt dagligt				Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg subkutant tre gange ugentligt			
Design	RCT				RCT			
Primære endepunkt	ARR				ARR			
Alder	18-55 år				18-55 år			
Type af MS	Attakvis MS eller SPMS med sygdomsaktivitet				MS, ikke PPMS			
Opfølgningstid	Justeret på basis af en foruddefineret samlet minimumshændelsesrate. Median opfølgning var 1,6 år. Mere end 30 % af patienterne deltog i undersøgelsen i mere end 2 år.				96 uger			
Baseline k	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II		OPERA I		OPERA II	
	OFA	TER	OFA	TER	OCR	INF	OCR	INF
N	465	462	481	474	410	411	417	418
Alder, gennemsnit (år)	38,9 ± 8,8	37,8 ± 9,0	38,0 ± 9,3	38,2 ± 9,7	37,1 ± 9,3	36,9 ± 9,3	37,2 ± 9,1	37,4 ± 9,0
Kvinder (%)	68,4	68,6	66,3	67,3	65,9	66,2	65,0	67,0
Varighed af MS siden diagnose (år)	5,77 ± 6,05	5,64 ± 6,20	5,59 ± 6,38	5,48 ± 6,00	3,82 ± 4,80	3,71 ± 4,63	4,15 ± 4,95	4,13 ± 5,07
Tidligere sygdomsmodificerende behandling (% med behandlingserfaring ^a)	58,9	60,6	59,5	61,8	26,2	28,6	27,1	24,7
Antal attakker sidste 12 måneder	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,31 ± 0,65	1,33 ± 0,64	1,32 ± 0,69	1,34 ± 0,73
Baseline EDSS-score	2,97 ± 1,36	2,94 ± 1,36	2,90 ± 1,34	2,86 ± 1,37	2,86 ± 1,24	2,75 ± 1,29	2,78 ± 1,30	2,84 ± 1,38
Fravær af Gd+ T1 læsioner (%)	62,6	63,4	56,1	61,4	57,5	61,9	61,0	58,6
<p>OFA = ofatumumab, TER = teriflunomide, OCR = ocrelizumab, INF = Interferon beta-1a. ^aFor OPERA I & II, referer specifikt til erfaring med hvilken som helst sygdomsmodificerende behandling to år op til screening. Forkortelser: EDSS = Expanded Disability Status Scale; Gd+ = Gadolinium-enhancing; MS = Multipel Sclerosis; SPMS: <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>; PPMS: <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>.</p>								



Baselinekarakteristika

ASCLEPIOS- og OPERA-studierne er internt velbalancerede på deres respektive interventions- og komparatorarme, men sammenlignes de mod hinanden, er der en række forskelle på tværs af studierne.

I ASCLEPIOS har patienterne gennemgående haft en MS-diagnose i 1-2 år længere end i OPERA-studierne. Det afspejles i mindre grad i patienternes EDSS-score ved baseline. Her er den kun marginalt højere i ASCLEPIOS. Generelt fremgår det dog, at patienterne i ASCLEPIOS har en lidt større sygdomsbyrde end patienterne i OPERA-studierne.

En væsentlig forskel er tidligere modtaget behandling, hvor det kun er ca. 26 % i OPERA, der har modtaget sygdomsmodificerende behandling. Til sammenligning er det ca. 60 % i ASCLEPIOS. Umiddelbart må det forventes, at behandlingsnaive patienter har et bedre udgangspunkt for at respondere på sygdomsmodificerende behandling end behandlingserfarne patienter. Den sygdomsmodificerende behandling, patienterne modtog i henholdsvis ASCLEPIOS og OPERA, er også forskellig, og i OPERA-studierne har patienterne nærmest udelukkende modtaget interferoner eller glatirameracetat.

Derudover er der en betydelig forskel i komparatorarmene i henholdsvis ASCLEPIOS og OPERA, hvor komparator i OPERA er interferon beta-1a, som forventes at have en væsentlig tungere bivirkningsprofil end teriflunomid, som er komparator i ASCLEPIOS. Effekten af teriflunomid og interferon beta-1a vurderer fagudvalget dog at være nogenlunde ligeværdig. Effekten af teriflunomid og interferon beta-1a er også ligestillet i behandlingsvejledningen for attakvis multipel sklerose [9].

For begge studier er der de samme forskelle til patienterne i dansk klinisk praksis som tidligere omtalt i afsnit 5.1.1.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt en kvalitativ sammenligning af ofatumumab og ocrelizumab på baggrund af ASCLEPIOS I & II (ofatumumab vs. teriflunomid) og OPERA I & II (ocrelizumab vs. interferon beta-1a). Ansøger har valgt denne tilgang, da der ikke var en fælles komparator i studierne til at foretage en indirekte analyse vha. Bucher's metode. Medicinrådet accepterer valget af metode. Effektdata er baseret på ITT-populationen, og sikkerhedsdata er baseret på sikkerhedspopulationen til de respektive studier.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af ofatumumab er baseret på en kvalitativ sammenligning med ocrelizumab, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias er lav.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.



5.2.4 Effektestimater og kategorier

Table 8. Effektmålsoversigt for ASCLEPIOS og OPERA

Resultater pr. endemål:	Studier inkluderet i analysen	Absolut effektforskel			Relativ effektforskel		
		Forskel	CI	P værdi	Forskel	CI	P værdi
CDW-3, % af patienter	ASCLEPIOS I & ASCLEPIOS II	-4,90	-7,20; -1,98	NA	0,655	0,500;0,858	0,0021
CDP-3, % af patienter	OPERA I & OPERA II	NA	NA	NA	0,603	0,449;0,809	0,0007
Alvorlige uønskede hændelser, % af patienter	ASCLEPIOS I & ASCLEPIOS II	1,116	-1,394; 3,625	NA	1,151	0,855;1,550	0,355
Alvorlige uønskede hændelser, % af patienter	OPERA I & OPERA II	-1,763	-4,346; 0,820	NA	0,793	0,567;1,107	0,173
Årlig attackrate	ASCLEPIOS I & ASCLEPIOS II	-0,128	-0,163; -0,093	<0,0001	NA	NA	NA
Årlig attackrate	OPERA I & OPERA II	-0,136	-0,188; -0,083	<0,0001	NA	NA	NA
SDMT, % af patienter uden 4 points forværring	ASCLEPIOS I & ASCLEPIOS II	█	█	█	█	█	█
SDMT, % af patienter uden 4 points forværring	OPERA I & OPERA II	NA	NA	NA	NA	NA	NA
EQ-5D utility score, gennemsnitlig ændring, uge 96	ASCLEPIOS I & ASCLEPIOS II	█	█	█	█	█	█
SF-36 fysisk komponent samlet score, gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 96	OPERA I & OPERA II	0,929	0,021; 1,837	0,0449	NA	NA	NA



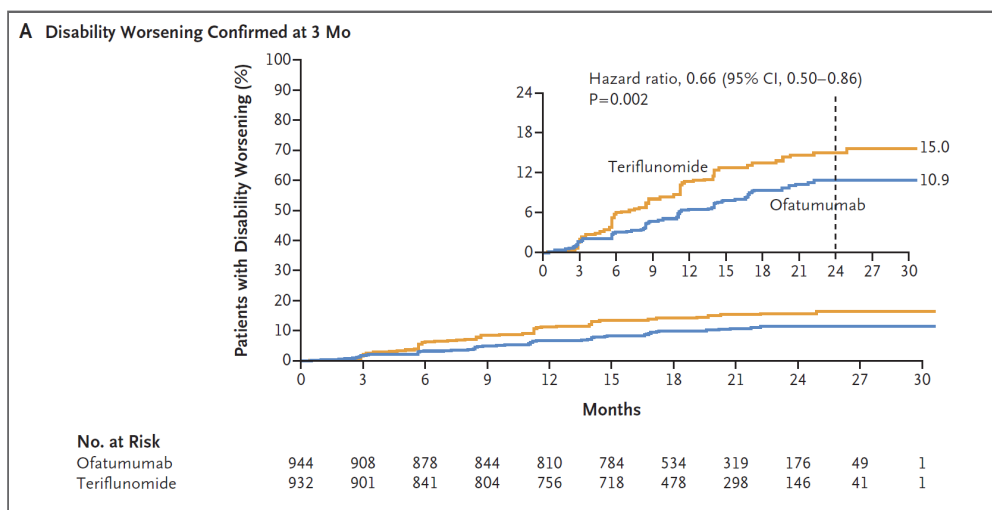
Vedvarende sygdomsforværring

Som beskrevet i protokollen er effektmålet sygdomsforværring kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi et centralt mål med behandlingen er at forsinke progression af sygdommen og forværring af symptomer. Effektmålet dækker over andelen af patienter, der oplever vedvarende sygdomsforværring, og derfor er en positiv ændring i andelen et negativt resultat for patienterne.

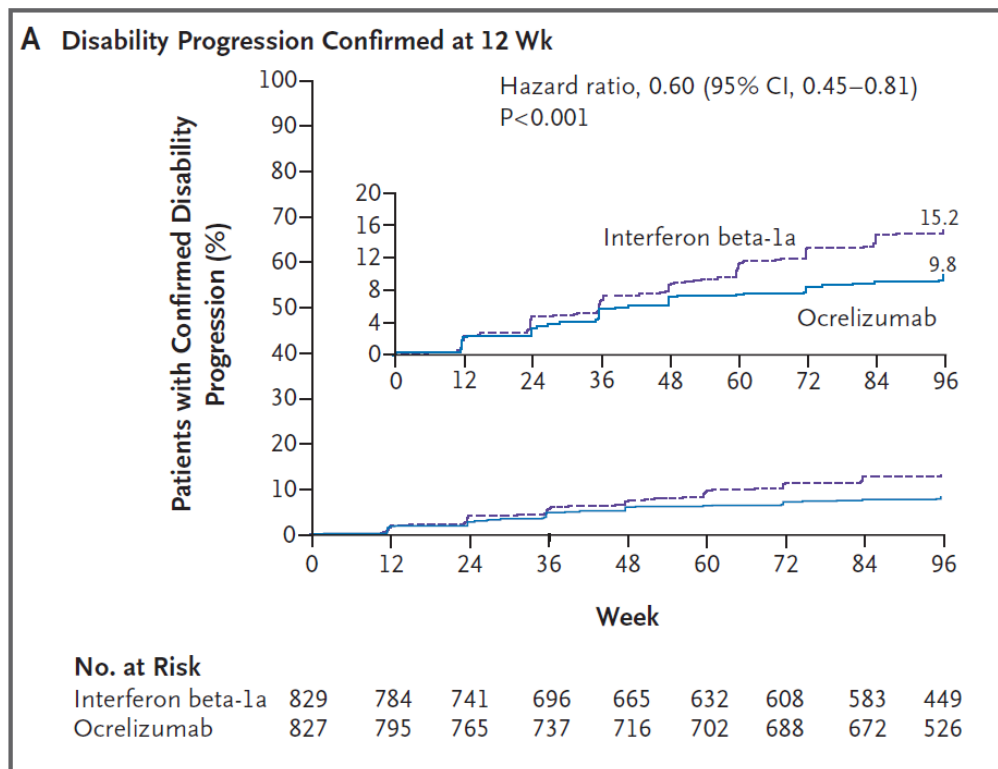
Se afsnit 5.1.4 for beskrivelse af effektdata på ofatumumab fra ASCLEPIOS, og se figur 5 og 6 med Kaplan-Meier-estimer på vedvarende sygdomsforværring i henholdsvis ASCLEPIOS- og OPERA-studierne. I OPERA og ASCLEPIOS er definitionen af effektmålet vedvarende sygdomsforværring ikke ens, hvilket bidrager med usikkerhed til den kvalitative sammenligning. Derudover gælder det, at 2/3 af patientpopulationen er blevet censureret ved 2 år.

I OPERA I var andelen af patienter med CDP-3 for ocrelizumab 7,6 % og 12,2 % for interferon-beta 1a, hvilket resulterede i en estimeret absolut forskel på -5,05 %-point (95 % CI -7,50; -1,15) og en estimeret relativ forskel på 0,57 (95 % CI 0,37; 0,90).

I OPERA II var andelen af patienter med CDP-3 for ocrelizumab 10,6 % og 15,1 % for interferon-beta 1a, hvilket resulterede i en estimeret absolut forskel på -5,3 % point (95 % CI -8,46; -1,12) og en estimeret relativ forskel på 0,63 (95 % CI 0,42; 0,92).



Figur 5. Kaplan-Meier-plot for effektmålet vedvarende sygdomsforværring (Hauser et al. ASCLEPIOS)



Figur 6. Kaplan-Meier-plot for effektmålet vedvarende sygdomsforværring (Hauser et al. OPERA)

Værdien af ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab **kan ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer dog på baggrund af den kvalitative sammenligning, at ofatumumab og ocrelizumab sandsynligvis har omtrent samme effekt på effektmålet vedvarende sygdomsforværring. Det understøttes af, at virkningsmekanismen er identisk for de to lægemidler, og at effektforskellene i ASCLEPIOS og OPERA ligger på omtrent samme niveau.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer ofatumumab sammenlignet med komparator, og fordi patienterne kan være præget af mange alvorlige symptomer på deres sygdom. Fagudvalget ønskede både en kvantitativ opgørelse opgjort som antal patienter, der oplevede en eller flere alvorlige bivirkninger, og en kvalitativ gennemgang af ofatumumabs bivirkningsprofil.

Alvorlige bivirkninger

I ASCLEPIOS-studierne oplevede 9,1 % af patienterne en alvorlig uønsket hændelse ved behandling med ofatumumab, mens det samme tal i OPERA-studierne var 6,9 % ved behandling med ocrelizumab. Numerisk er der flere alvorlige uønskede hændelser i ASCLEPIOS-studierne, men patientpopulationernes forskelligartethed vanskeliggør en formel sammenligning.



Af EMAs EPAR fremgår det, at de hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelser ved behandling med ocrelizumab var infektioner (1,3 %), forstyrrelser i nervesystemet (1,0 %) samt skader, forgiftning og komplikationer (0,7 %). 3,5 % afbrød behandling med ocrelizumab i studiet på grund af en alvorlig uønsket hændelse.

Numerisk er der relativt flere alvorlige uønskede hændelser i ASCLEPIOS-studierne, men patientpopulationernes forskelligartethed betyder, at den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. I tråd med at virkningsmekanismen er identisk, er der også et overlap i typen af de mest hyppige uønskede hændelser, hvor alvorlige infektioner er de hyppigste i begge studier.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Tabel 9. Oversigt over bivirkninger i OPERA I & II

Variabel	OPERA I		OPERA II	
	Ocrelizumab (N=408)	Interferon Beta-1a (N=409)	Ocrelizumab (N=417)	Interferon Beta-1a (N=417)
Uønskede hændelser	327 (80,1)	331 (80,9)	360 (86,3)	357 (85,6)
Uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør	13 (3,2)	26 (6,4)	16 (3,8)	25 (6,0)
Minimum én infusionsrelateret reaktion	126 (30,9)	30 (7,3)	157 (37,6)	50 (12,0)
Infektion	232 (56,9)	222 (54,3)	251 (60,2)	219 (52,5)
<i>System organ class</i> -infektion	231 (56,6)	216 (52,8)	251 (60,2)	217 (52,0)
Herpes infektion				
Herpes zoster	9 (2,2)	4 (1,0)	8 (1,9)	4 (1,0)
Oral herpes	9 (2,2)	8 (2,0)	15 (3,6)	9 (2,2)
Neoplasi	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Død*	0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Alvorlige uønskede hændelser	28 (6,9)	32 (7,8)	29 (7,0)	40 (9,6)
Alvorlige infektioner	5 (1,2)	12 (2,9)	6 (1,4)	12 (2,9)

*Dødsfald, der opstod under studierne, skyldtes selvmord (én i ocrelizumab-gruppen i OPERA II-studiet og én i interferon beta-1a-gruppen i OPERA I-undersøgelsen) og mekanisk ileus (tarmobstruktion) (én i interferon beta-1a-gruppen i OPERA II-undersøgelse).



I lighed med ofatumumab vurderes de mest centrale sikkerhedsrisici ved behandling med ocrelizumab ifølge EMAs EPAR at være risikoen for infusionsrelaterede reaktioner og en øget infektionsrisiko.

Infusionsrelaterede reaktioner

Symptomer på infusionsrelaterede reaktioner i forbindelse med behandling med ocrelizumab omfatter bl.a. kløende hud, udslæt, nældefeber, rødme af huden, irritation eller smerter i halsen, åndenød, ødem i svælget eller strubehovedet, rødme, lavt blodtryk, feber, træthed, hovedpine, svimmelhed, kvalme, hjertebanken og anafylaksi. Der var ingen dødelige infusionsrelaterede reaktioner i de kontrollerede kliniske studier.

Infektioner

Infektionsincidensen ved behandling med ocrelizumab er sammenlignelig med IFNb, men patienter med alvorlige infektioner havde værre forløb end i komparatorarmen. Samtidig havde patienter med lymfocytal under laveste normale grænse (LLN) større risiko for alvorlige infektioner, hvis de blev behandlet med ocrelizumab versus komparator.

I EMAs EPAR vurderes det, at klinisk relevante uønskede hændelser såsom injektionsrelaterede reaktioner, øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, herpes – eller varicella-zoster virusinfektioner – var hyppigere i ofatumumab-armen end i komparatorarmen i sikkerhedsdatasættet [11].

Langtidsbivirkninger

Et øget antal maligniteter (herunder brystkræft) er blevet observeret i kliniske studier hos patienter behandlet med ocrelizumab, sammenlignet med kontrolgrupperne. Forekomsten lå dog inden for, hvad der kan forventes for en MS-population. En individuel afvejning af fordele og ulemper skal overvejes hos patienter med kendte risikofaktorer for maligniteter og hos patienter, der aktivt monitoreres for recidiv af malignitet. Patienter med kendt aktiv malignitet må ikke behandles med ocrelizumab [13].

Der er ingen langtidssikkerhedsdata (> 5 år) for ofatumumab. Der pågår dog et *open label*-opfølgingsstudie, hvor patienter fra ASCLEPIOS kan fortsætte. Derfor mangler der viden om bivirkninger ved langtidsbehandling med ofatumumab.

Værdien af ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab på effektmålet bivirkninger **kan ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer dog, at sikkerheden overordnet er sammenlignelig, i og med at virkningsmekanismen er identisk for de to lægemidler. Der er dog forskel i dosering og administration samt i antistoffernes bindingssteder og derved depleteringsmekanisme. Disse forhold resulterer også i en forskel i, hvor lang tid det tager at gendanne B-celler efter afbrudt behandling med henholdsvis ofatumumab og ocrelizumab.

Årlig attackrate

Som beskrevet i protokollen er effektmålet årlig attackrate vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi attacker kan medføre varige funktionstab hos patienter med RRMS. Effektmålet dækker over antal attacker pr. år, hvorved en positiv ændring er et negativt resultat for patienterne.



Den årlige attackrate i ofatumumab-armen i ASCLEPIOS var henholdsvis 0,11 og 0,10 versus 0,16 i ocrelizumab-armen i OPERA.

Mht. den absolutte effektforskel reducerede ofatumumab i ASCLEPIOS den årlige attackrate med **0,128** vs. teriflunomid (95 % CI -0,163; -0,093), og ocrelizumab reducerede i OPERA den årlige attackrate med **0,136** vs. interferon beta-1a (95 % CI -0,188; -0,083).

Værdien af ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab på effektmålet årlig attackrate **kan ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer dog på baggrund af den kvalitative sammenligning, at ofatumumab og ocrelizumab sandsynligvis har omtrent samme effekt på årlig attackrate. Det understøttes af, at virkningsmekanismen er identisk for de to lægemidler, og at effektforskellene i ASCLEPIOS og OPERA ligger på omtrent samme niveau.

Kognitiv funktion

Som beskrevet i protokollen er effektmålet kognitiv funktion vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes kognitive funktion har stor betydning for patienternes trivsel og funktionsniveau.

Der er ingen data på effektmålet kognitiv funktion for ocrelizumab, og en sammenligning er derfor ikke mulig.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes livskvalitet har stor betydning for lægemidlets umiddelbare værdi for patienterne.

Der er brugt to forskellige mål for livskvalitet i studierne – SF-36 i OPERA og EQ5D-5L i ASCLEPIOS – og derfor er tallene ikke sammenlignelige.

[Redacted text block]

For ocrelizumab var ændringerne fra baseline på 0,04 (95 % CI: -0,86; 0,93) i OPERA I og 0,33 (95 % CI: 0,55; 1,20) i OPERA II på SF-36.

Værdien af ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab på effektmålet livskvalitet **kan ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at det er sandsynligt, at ofatumumab og ocrelizumab har nogenlunde samme værdi vedr. livskvalitet, idet lægemidlerne har identisk virkningsmekanisme, og fordi der i studierne stort set ikke ses nogen ændring i patienternes livskvalitet.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ofatumumab sammenlignet med ocrelizumab til patienter med attackvis MS **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer på baggrund af de tilgængelige studiedata, at det tyder på, at ofatumumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ocrelizumab. Behandlingerne har samme virkningsmekanisme, og effektforskellene i de kliniske studier er på nogenlunde



samme niveau sammenlignet med deres respektive komparatorer (teriflunomid og interferon beta-1a), som fagudvalget anser for at have nogenlunde ligeværdig effekt [9].

Hvad angår sikkerheden af lægemidlerne, vurderer fagudvalget, at der er større usikkerhed angående langtidseffekt og bivirkninger for ofatumumab end for ocrelizumab, men fagudvalget vurderer det usandsynligt, at sikkerheden for ofatumumab er dårligere end for ocrelizumab.

6. Andre overvejelser

Da kvinder i den fødedygtige alder udgør en væsentlig del af patienter med MS, bør ønsker om graviditet være et opmærksomhedspunkt, når MS-behandling planlægges. Ofatumumab er et IgG-antistof og derfor i stand til at krydse placenta over i fosterets blodbane. B-celle-depleterende antistofbehandling er derfor kontraindiceret ved graviditet pga. mulig risiko for foster og nyfødt. Det anbefales, at kvinder anvender effektiv antikonception under B-celle-depleterende behandling og i minimum 6 måneder efter sidste behandling [14].

Medicinerådet har efterspurgt informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ansøger beskriver, at skift fra ofatumumab kan være relevant ved manglende tolerabilitet eller graviditetsønske, og at alle andre typer sygdomsmodificerende behandling (DMT) i praksis bør kunne anvendes, med det forhold in mente, at effekten forventes at være mindre, hvis man skifter fra ofatumumab til moderat-effektiv DMT, hvilket svarer til førstelinjebehandling i dansk klinisk praksis.

Derudover bør patientens B-celleniveau være gendannet til tidligere normal, inden ny behandling startes. I og med at erfaringen med behandling med ofatumumab er begrænset, bør der ved behandlingsskift være ekstra opmærksomhed på uønskede hændelser.

7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinerådet er i gang med at udarbejde en ny behandlingsvejledning og senere lægemiddelrekommandation til attakvis MS, og ofatumumab vil blive indplaceret i samme forbindelse.



8. Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel skelrose. København; 2016.
2. Magyari M, Joensen H, Laursen B. Scleroseregisteret 2021. København; 2021.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
4. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10130):1622–36.
5. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet. 2016. 33 sider.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
7. Semple KM, González CM, Zarr M, Austin JR, Patel V, Howard KE. Evaluation of the Ability of Immune Humanized Mice to Demonstrate CD20-Specific Cytotoxicity Induced by Ofatumumab. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):283–90.
8. Lin TS. Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody. *Pharmgenomics Pers Med*. 2010;3:51–9.
9. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. Medicinrådet. 2019;
10. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546–57.
11. European Medicines Agency (EMA). Kesimpta (Ofatumumab) EPAR. 2021.
12. Magyari M. Scleroseregisteret 2021. 2021.
13. Produktresumé. Ocrevus (ocrelizumab). :1–48.
14. Ocrevus : EPAR - Risk-management-plan-summary. 2021.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, speciallæge i neurologi	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Regionen ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere et medlem</i>	Region Midtjylland
Thor Petersen Overlæge	Region Syddanmark
Said Nasim Ashna Overlæge	Region Sjælland
Jeppe Romme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Freja Karuna Hemmingsen Sørup* 1. reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Sclerosebehandlingsregistret
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Malene Krüger
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Matthias Kant
Overlæge

Inviteret af formanden

*Har ikke deltaget i vurderingen af ofatumumab til behandling af attackvis multipel sklerose.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. november 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 10. Vurdering af risiko for bias, Hauser SL et al., 2020, ASCLEPIOS I (NCT02792218), ASCLEPIOS II (NCT02792231)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Brug af <i>interactive response technology</i> med valideret automatisk system til at randomisere patienter til behandling. Behandling blindet. Ingen tegn på signifikante forskelle i baseline karakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Det formodes, at patienter og personale i studiet ikke har kunnet udlede, om de modtog henholdsvis ofatumumab s.c. én gang om måneden eller teriflunomid p.o. én gang om dagen pga. det placebokontrollerede design. Derudover er der ingen indikationer på afvigelser i studieprotokollen.
Manglende data for effektmål	Lav	Op til ~17 % af patienterne i en behandlingsarm forlod studiet. Følsomhedsanalyser på ARR, CDW3/6 (table S3 & S4 i appendix) indikerer dog ikke, at det ville ændre hovedkonklusionen i studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Vurderingen af endemål var blindet, og der er ingen indikationer på risiko for bias ved indsamling af data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er ingen indikationer på risiko for bias ved rapporterede resultater.
Overordnet risiko for bias	Lav	Ingen indikationer på bias.



Tabel 11. Vurdering af risiko for bias Hauser SL et al., 2017, OPERA I (NCT01247324), OPERA II (NCT01412333)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Brug af <i>independent interactive Web-response system</i> til at randomisere patienter til behandling. Behandling blindet. Ingen tegn på signifikante forskelle i baseline karakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Der er en risiko for, at behandlingserfarne MS-patienter har kunnet udlede, om de har modtaget IFN eller ocrelizumab pga. bivirkningsprofilen for IFN-behandling. I OPERA I forlod 10 % vs. 17 %, I OPERA II 14 % vs. 23 % for henholdsvis intervention og komparator. Det kan ikke udelukkes, at kendskab til tildelt behandlingsarm kan have haft betydning for frafald eller adfærd i studiet.
Manglende data for effektmål	Lav	Op til ~23 % af patienterne i en behandlingsarm forlod studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Vurderingen af endemål var blindet, og der er ingen indikationer på risiko for bias ved indsamling af data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er ingen indikationer på risiko for bias ved rapporterede resultater.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – ofatumumab sammenlignet med teriflunomid til behandling af patienter med attakvis multipel sklerose og gennemsnitlig sygdomsaktivitet

Tabel 12. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ofatumumab	Ocrelizumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Vedvarende sygdomsforværring													
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	946	936	0,655 (95 % CI: 0,500; 0,858)	-4,90 %-point (95 % CI: -7,20; -1,98)	⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk	
Bivirkninger													
2	RCT	Lav	Ingen	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	946	936	1,151 (95 % CI: 0,855; 1,550)	1,1 %-point (95 % CI: -1,4; 3,6)	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk	
Årlig attackrate													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ofatumumab	Ocrelizumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	946	936	ASCLEPIOS I: RR 0,49 (95 % CI: 0,37; 0,65)	-0,128 årlig attackrate (95 % CI: -0,163; -0,093)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Kognitiv funktion												
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	946	936			⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtig
livskvalitet												
2	RCT	Lav	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	946	936	NA		⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtig

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^d

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var indirekthed ift. den danske population.

^b Der er nedgraderet to niveauer, da der var indirekthed ift. den danske population og derudover indleveret data på uønskede hændelser i stedet for bivirkninger.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.