

IQWiG-Berichte – Nr. 619

**Ocrelizumab
(multiple Sklerose) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-06
Version: 1.0
Stand: 27.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Clemens Warnke, Universitätsklinik, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Elena Bardach
- Catharina Brockhaus
- Marco Knelangen
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ocrelizumab, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT01412333, NCT01247324, NCT01194570

Keywords: Ocrelizumab, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT01412333, NCT01247324, NCT01194570

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	17
2.3 Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten	19
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	19
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	19
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	19
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	26
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	29
2.3.2.3 Ergebnisse.....	30
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	44
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	48
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	53
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	54
2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten	56
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	56
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	56
2.4.1.2 Studiencharakteristika und Studiendesign	57
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	60
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	60
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	62
2.4.2.3 Ergebnisse.....	63

2.4.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	75
2.4.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	75
2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	75
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	78
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	78
2.5	Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS.....	79
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	79
2.5.1.1	Eingeschlossene Studien.....	79
2.5.1.2	Studiencharakteristika.....	79
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	84
2.5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	84
2.5.2.2	Verzerrungspotenzial	86
2.5.2.3	Ergebnisse.....	88
2.5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	95
2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	95
2.5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	95
2.5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	97
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	98
2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	100
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	101
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)..	101
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	101
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	101
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	102
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	104
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	105
2.7.2.3.2	Studienpool	105
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	106
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	107
2.7.2.4.3	Ergebnisse	108
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	117
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	117
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	117

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	118
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	118
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	119
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	120
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	120
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	120
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	120
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	120
3	Kosten der Therapie	121
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)	121
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	121
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	121
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	121
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	125
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)	125
3.2.1	Behandlungsdauer	126
3.2.2	Verbrauch	126
3.2.3	Kosten.....	126
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	126
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	127
3.2.6	Versorgungsanteile	127
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	127
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	129
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	129
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	129
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	131
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	132
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133

5 Literatur	135
Anhang A – Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1)	139
A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zu den OPERA Studien.....	139
A.2 – Forest Plots zu eigen berechneten Metaanalysen	142
A.3 – Nebenwirkungen zur Gesamtpopulation der OPERA-Studien	144
A.3.1 – OPERA-I-Studie	144
A.3.2 – OPERA-II-Studie.....	148
Anhang B – Ergebnisse, vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2)	152
B.1 – Kaplan-Meier-Kurven zu den OPERA Studien.....	152
B.2 – Forest Plots zu eigen berechneten Metaanalysen	155
Anhang C – Ergebnisse, Patientinnen und Patienten mit früher PPMS (Fragestellung 3).....	157
C.1 – Kaplan-Meier-Kurve zur ORATORIO-Studie	157
C.2 – Nebenwirkungen ORATORIO Studie	158
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	163

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocrelizumab	3
Tabelle 3: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocrelizumab	17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a.....	19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a	20
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a.....	21
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation und relevanten Teilpopulation (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – RCT direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a.....	24
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	26
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	28
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)	29
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	31
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	34
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	35
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)	36
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (Gesamtpopulation)	45
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	46

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	50
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	53
Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation– RCT direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	59
Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	61
Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	62
Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	64
Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, jährliche Schubrate) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	66
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	67
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)	68
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	76
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	78
Tabelle 29: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC	79
Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC	80
Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC	81
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	83
Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	84
Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	86

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	87
Tabelle 36: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	89
Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BCS vs. Placebo + BCS (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	90
Tabelle 38: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BCS vs. Placebo + BCS (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	91
Tabelle 39: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab + BSC vs. BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	96
Tabelle 40: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	98
Tabelle 41: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	100
Tabelle 42: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	130
Tabelle 43: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	131
Tabelle 44: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	132
Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)	144
Tabelle 46: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)	146
Tabelle 47: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation) .	147
Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)	148
Tabelle 49: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)	150
Tabelle 50: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation) .	151
Tabelle 51: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	158
Tabelle 52: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	160
Tabelle 53: Häufige Abbrüche wegen UEs (SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	161

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015	139
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015	139
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus den Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	140
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015	140
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015	141
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus den Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	141
Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt jährliche Rate nach Schweregrad (mittelschwerer / schwerer) der Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	142
Abbildung 8: Metaanalyse zum Endpunkt jährliche Rate nach Schweregrad (schwer) der Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	142
Abbildung 9: Metaanalyse zum Endpunkt Depression der Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	143
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015	152
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015	152

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	153
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015	153
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015	154
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	154
Abbildung 16: Metaanalyse zum Endpunkt Schweregrad der Behinderung (9-Hole Peg Test) aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	155
Abbildung 17: Metaanalyse zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Fatigue (psychosozial) aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	155
Abbildung 18: Metaanalyse zum Endpunkt SF-36 (Vitalität) aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	155
Abbildung 19: Metaanalyse zum Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)	156
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Behinderungsprogression (mit Ersetzungsstrategie 1) aus der Studie ORATORIO (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) – Datenschnitt 24.07.2015	157
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Behinderungsprogression (mit Ersetzungsstrategie 2) aus der Studie ORATORIO (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) – Datenschnitt 24.07.2015	157

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CSSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd-T1-Läsion	Gadolinium aufnehmende T1-Läsion
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
9-HPT	9-Hole Peg Test
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
i. m.	intramuskulär
IFN	Interferon
IPD	Individual Patient Data (individuelle Patientendaten)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LCVA	Low Contrast visual Acuity
MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala)
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
MS	multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis functional Composite
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test-3
PCS	Physical Component Summary (körperliche Summenskala)
POR	Peto Odds Ratio
PPMS	primär progrediente multiple Sklerose
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
RMS	schubförmige multiple Sklerose
RRMS	schubförmig remittierenden multiple Sklerose
RR	relatives Risiko
rSPMS	schubförmige sekundär progrediente multiple Sklerose
s. c.	subkutan
SDMT	Symbol Digit Modality Test
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ocrelizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungsverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ocrelizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver schubförmiger multipler Sklerose (RMS) sowie Patientinnen und Patienten mit früher primär progredienter multipler Sklerose (PPMS).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ocrelizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocrelizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.

c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose

Der pU folgt der Festlegung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA und wählt für Fragestellungen 1 und 2 jeweils Interferon(IFN)-β 1a und für Fragestellung 3 Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapien aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a bei therapienaiven und vorbehandelten mit nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1), werden die Studien OPERA I und II eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studien OPERA I und II haben ein identisches Design, die gleichen Einschlusskriterien sowie den gleichen statistischen Analyseplan. Die metaanalytische Auswertung beider Studien war präspezifiziert in den jeweiligen Studienprotokollen.

Die OPERA-Studien sind randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudien, die Ocrelizumab mit IFN- β 1a – subkutan (s. c.) appliziert – bei Patientinnen und Patienten mit RMS vergleicht. Beide Studien wurden etwa zeitgleich und weltweit in gleichen Regionen durchgeführt.

In die Studien eingeschlossen wurden erwachsene (18 bis 55 Jahre) Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 dokumentierte Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre oder 1 Schub innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten.

Insgesamt wurden 1656 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ocrelizumab (N = 827) oder IFN- β 1a (N = 829) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen behandelt. Die Behandlungsdauer in beiden Studien war 96 Wochen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindesten 48 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien ist die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 1 relevante Population umfasst nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für eine RMS erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulation vor.

Er bildet diese, indem er Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität von seinen Analysen ausschließt. Eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert der pU als mindestens ein Schub und / oder eine Gadolinium aufnehmende T1-Läsion (Gd-T1-Läsion) im Jahr vor Studienbeginn, trotz einer adäquaten Behandlung. Eine adäquate Therapie definiert der pU als eine durchgehende, mindestens 6-monatige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen.

Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Allerdings beschreibt der pU in seinem Dossier maßgeblich die Gesamtpopulation der beiden Studien und präsentiert nur wenige Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation. Da die relevante Teilpopulation in beiden Studien jeweils etwa 83 % der Gesamtpopulation umfasst, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen trotz der fehlenden Informationen als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 1 relevante Population herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme der Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für die genannten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Auf Basis der verfügbaren Daten können für diese Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise und für alle übrigen Endpunkte Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich insgesamt ein Ereignis im IFN- β -1a-Arm der Studie OPERA I. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Für den Endpunkt Krankheitsschübe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt für die Gesamtpopulation der OPERA-Studien eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre als auch für \geq 40 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Für Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre ist das Ausmaß jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist

damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis functional Composite [MSFC-z-Score])

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Fatigue (Modified Fatigue Impact Scale [mFIS]), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

In der Metaanalyse zeigt sich für den Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ocrelizumab. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich allerdings eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Grippeähnliche Erkrankung und Reaktion an der Injektionsstelle

Für die Endpunkte grippeähnliche Erkrankung sowie Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden durch Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a bei vorbehandelten mit hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) werden die Studien OPERA I und OPERA II eingeschlossen. Dabei handelt es sich um dieselben Studien, die auch zur Bewertung von Ocrelizumab bei therapienaiven und vorbehandelten nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) eingeschlossen wurden (siehe oben)

Studiendesign

Das Studiendesigns der Studien OPERA I und II sind unter Fragestellung 1 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 2 relevante Population umfasst Patientinnen und Patienten, die trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS zeigen. Somit ist nur eine Teilpopulation der OPERA-Studien für die vorliegende Fragestellung relevant. Anhand der unter Fragestellung 1 beschriebenen Kriterien bildet der pU eine Teilpopulation an Patientinnen und Patienten, die trotz einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS haben. Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Zusätzlich schließt der pU von dieser Teilpopulation alle Patientinnen und Patienten aus, die vor Studieneinschluss mit der in den OPERA-Studien eingesetzten Vergleichstherapie IFN- β 1a 44 μ g s. c. behandelt wurden, da gemäß der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika erfolgen musste. Diesem Vorgehen wird mit Einschränkungen gefolgt. Der Anteil der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation beträgt in beiden OPERA-Studien etwa 13 %.

Wie zur Fragestellung 1 fehlen auch zur Fragestellung 2 Angaben zur Beschreibung der Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation. Es ist daher unklar, inwieweit die vom pU zu seiner Bewertung herangezogene Teilpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, die der Fragestellung nicht entsprechen, bzw. ob alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eingeschlossen wurden. So lässt sich nicht überprüfen, ob oder inwieweit auch Patientinnen und Patienten aus der Teilpopulation ausgeschlossen wurden, die mit der für IFN- β 1a s. c ebenfalls zugelassenen Dosierung von 22 μ g vorbehandelt waren. Überdies wurden hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten, die mit intramuskulär (i. m.) appliziertem IFN- β 1a vorbehandelt waren, in die Teilpopulation eingeschlossen. Der pU interpretiert somit für diese Patientinnen und Patienten einen Wechsel des Applikationsweges von i. m. auf s. c. als einen Wechsel innerhalb der Basistherapie.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Obwohl sich neben dem Applikationsweg sowohl die Applikationsfrequenz als auch Dosierung zwischen den unterschiedlichen IFN- β -1a-Therapien (s. c. vs. i. m.) unterscheiden, sind die klinischen Effekte zwischen diesen

Therapien bei der RMS vergleichbar und somit ist keine der IFN- β -1a-Therapien der anderen regelhaft vorzuziehen. Eine Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN- β 1a) hinsichtlich des Applikationsweges wird auch vom G-BA nicht vorgenommen.

Auf Basis der Angaben für die Gesamtpopulation wurde abgeschätzt, dass der Anteil der hochaktiv erkrankten mit IFN- β 1a i. m. vorbehandelten Patientinnen und Patienten wahrscheinlich < 20 % der für Fragestellung 2 relevanten gesamten Teilpopulation ausmacht. Die vom pU präsentierte Teilpopulation wird somit als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation herangezogen.

Die sich aus den fehlenden Informationen ergebenden Unsicherheiten, werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe folgenden Abschnitt).

Verzerrungspotenzial

Wie bereits in Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der OPERA-Studie auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu Fragestellung 2 entspricht dem zu Fragestellung 1 (siehe oben), mit dem Unterschied das für die vorliegende Fragestellung 2 zum Nebenwirkungsendpunkt Depression keine verwertbaren Daten vorliegen.

Aufgrund der fehlenden Informationen zu Patientencharakteristika sowie der nicht vollständig nachvollziehbaren Zusammensetzung der relevanten Teilpopulation, können auf Basis der verfügbaren Daten für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich sowohl im Ocrelizumab-Arm als auch im IFN- β -1a-Arm der OPERA-Studien jeweils ein Ereignis. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Für den Endpunkt Krankheitsschübe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Somit ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zeigt sich in der Metaanalyse eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 zeigt sich in der Metaanalyse für beide Summenscores (PCS, MCS) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Grippeähnliche Erkrankung

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Reaktion an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Depression

Für den Endpunkt Depression liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten mit früher PPMS wird die ORATORIO-Studie eingeschlossen.

Studiendesign

Bei der ORATORIO-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit früher PPMS untersucht.

Eingeschlossen wurden Erwachsene (18 bis 55 Jahre) mit einer PPMS und einem EDSS-Wert von 3 bis 6,5 Punkten.

In der Studie wurden 732 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 den Studienarmen Ocrelizumab (N = 488) und Placebo (N = 244) randomisiert zugeteilt. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich BSC.

Die Fachinformation von Ocrelizumab sieht eine Dosierung von 600 mg Ocrelizumab als intravenöse (i. v.) Infusion alle 6 Monate vor. In der ORATORIO-Studie erhielten die Patientinnen und Patienten alle 6 Monate 2 Infusion zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen. Gemäß des European public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu Ocrelizumab hat dieses veränderte Dosierungsschema allerdings keine Folgen auf die Wirkung von Ocrelizumab.

Die Behandlungsdauer war mindestens 120 Wochen nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten vorausgesetzt, es lagen zu diesem Zeitpunkt 253 bestätigte Fälle einer bestätigten Behinderungsprogression (primärer Endpunkt) vor. Falls dies nicht der Fall war, wurde die Behandlung solange fortgesetzt bis die benötigte Fallzahl erreicht wurde.

Der primäre Endpunkt der Studie war die (nach 12 Wochen) bestätigte Behinderungsprogression. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die ORATORIO-Studie als niedrig eingestuft. Mit Ausnahme des Endpunkts Schweregrad der Behinderung wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als niedrig eingestuft.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt und für alle übrigen Endpunkte jeweils maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Im Ocrelizumab + BSC-Arm der Studie traten 4 Todesfälle auf und im BSC-Arm 1 Todesfall. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Der Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression erfasst die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der 1. klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 24 Wochen bestätigt wurde. Für Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine initiale Progression, aber keine Bestätigung der Progression vorlag, benutzt der pU 2 Ersetzungsstrategien, um fehlende Werte zur Bestätigung zu ersetzen. Bei Ersetzungsstrategie 1 wurden Patientinnen und Patienten, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung einer Behinderungsprogression fehlte, als nicht bestätigt progredient gewertet. Bei Ersetzungsstrategie 2 hingegen werden diese Patientinnen und Patienten am Tag des Therapieabbruchs als bestätigt progredient gewertet. Keine der beiden Ersetzungsstrategien ist in der vorliegenden Situation der anderen uneingeschränkt vorzuziehen. Deshalb werden für die vorliegende Fragestellung die Ergebnisse beider Analysen dargestellt.

In der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1 zeigt sich für den Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse mit Ersetzungsstrategie 2 zeigt hingegen einen statistisch

signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Die Ergebnisse sind somit nicht robust.

Um die Ergebnisse der Behinderungsprogression anhand der EDSS besser einschätzen zu können, werden zusätzlich – wie auch von der EMA empfohlen – die Ergebnisse zum Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) betrachtet.

Weder die für die vorliegende Bewertung herangezogene Änderung der Mittelwertdifferenz (siehe folgenden Abschnitt), noch die vom pU im Dossier betrachtete Responderanalyse zum MSFC-z-Score zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis und unterstützt damit das Ergebnis der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1. Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst über den SF-36) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Depression

Für den Endpunkt Depression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Depression kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive Effekte, zum Teil in Subgruppen, und ein negativer Effekt für Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zeigen für die Endpunkte Krankheitsschübe und SUEs eine Effektmodifikation durch das Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich für die Endpunkte Krankheitsschübe und SUEs jeweils ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

In der gesamten relevanten Teilpopulation zeigt sich bei den spezifischen UEs 2-mal ein Beleg für einen geringeren Schaden und 1-mal ein Beleg für einen höheren Schaden, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Für Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre resultiert nach Abwägung der spezifischen UEs auf der positiven und der negativen Seite sowie in der Gesamtschau aller Ergebnisse insgesamt ein positiver Effekt. Für erwachsene therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber IFN- β 1a.

Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten

In der Gesamtschau zeigen sich 2 positive und 1 negativer Effekt für Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen mit jeweils beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS

In der Gesamtschau ergibt sich ein negativer Effekt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ocrelizumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ocrelizumab.

Tabelle 3: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RMS die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Alter < 40 Jahre: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Alter ≥ 40 Jahre: Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care ^c	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.</p> <p>c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver schubförmiger multipler Sklerose (RMS) sowie Patientinnen und Patienten mit früher primär progredienter multipler Sklerose (PPMS).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ocrelizumab.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocrelizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.</p> <p>c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten
- Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS

Der pU folgt der Festlegung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA und wählt für Fragestellungen 1 und 2 jeweils Interferon (IFN)- β 1a und für Fragestellung 3 Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapien aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ocrelizumab (Stand zum 18.12.2017)
- bibliografische Recherche zu Ocrelizumab (letzte Suche am 14.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ocrelizumab (letzte Suche am 14.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ocrelizumab (letzte Suche am 29.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a bei therapienaiven und vorbehandelten mit nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1), werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
WA21092 (OPERA I ^b)	ja	ja	nein
WA21093 (OPERA II ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
IFN- β : Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OPERA I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit RMS, mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder mindestens 1 Schub im letzten Jahr, EDSS 0–5,5	IFN-β 1a (N = 411) Ocrelizumab (N = 410) davon relevante Teilpopulation: ▪ für Fragestellung 1 ^b : ▫ IFN-β 1a (n = 336) ▫ Ocrelizumab (n = 346) ▪ für Fragestellung 2 ^c : ▫ IFN-β 1a (n = 59) ▫ Ocrelizumab (n = 54)	▪ Screening: 2–8 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ optionale Extensionsphase (nicht verblindet) ▪ Nachbeobachtung: mindestens 48 Wochen auch bei Teilnahme an Verlängerungsphase	141 Studienzentren in 32 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Australien, Asien und Afrika Studienbeginn: 31.08.2011 Datenschnitt: 02.04.2015	primär: Krankheitsschübe sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
OPERA II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit RMS, mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder mindestens 1 Schub im letzten Jahr, EDSS 0–5,5	IFN-β 1a (N = 418) Ocrelizumab (N = 417) davon relevante Teilpopulation: ▪ für Fragestellung 1 ^b : ▫ IFN-β 1a (n = 356) ▫ Ocrelizumab (n = 342) ▪ für Fragestellung 2 ^c : ▫ IFN-β 1a (n = 47) ▫ Ocrelizumab (n = 57)	▪ Screening: 2–8 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ optionale Extensionsphase (nicht verblindet) ▪ Nachbeobachtung: mindestens 48 Wochen auch bei Teilnahme an Verlängerungsphase	166 Studienzentren in 24 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Australien, Asien und Afrika Studienbeginn: 20.09.2011 Datenschnitt: 12.05.2015	primär: Krankheitsschübe sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten</p> <p>c: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten mit IFN-β 1a s. c. Vorbehandlung sind ausgeschlossen)</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RMS: schubförmige multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a

Studie	Intervention	Vergleich
OPERA I, II	<p>Initialdosis Ocrelizumab i. v. <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Woche 1 und 2: jeweils 300 mg 1-mal pro Woche Placebo s. c. für IFN-β 1a 3-mal pro Woche</p> <p>Folgedosen Ocrelizumab i. v. <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 24–96: jeweils 600 mg alle 24 Wochen Placebo s. c. für IFN-β 1a <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 3–96: jeweils 3-mal pro Woche keine Dosisanpassung vorgesehen</p> <p>Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 100 mg Methylprednisolon i. v. oder ein äquivalentes Kortikosteroid (z. B. Dexamethason) ca. 30 Minuten vor der Infusion </p> <p>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche experimentelle Behandlung innerhalb von 24 Wochen vor Screeningvisite ▪ Gabe von Lymphozytentransport modulierenden Wirkstoffen (z. B. Natalizumab, Fingolimod) innerhalb von 24 Wochen vor Screeningvisite ▪ immunmodulierende Therapie innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung ▪ Lebendvakzine innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika (innerhalb 2–4 Wochen vor Baselinevisite), Immunsuppressiva oder systemischen Kortikosteroiden (innerhalb 4 Wochen vor Screening) ▪ andere MS-Therapeutika oder B-Zell gerichtete Therapien </p> <p>erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgetika oder Antipyretika ▪ Antihistamine ▪ systemische Kortikosteroide zur Behandlung eines Krankheitsschubs ▪ Therapien zur Symptomkontrolle </p>	<p>Initialdosis IFN-β 1a s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Woche 1 und 2: 8,8 µg 3-mal pro Woche Placebo i. v. für Ocrelizumab 1-mal pro Woche</p> <p>Folgedosen IFN-β 1a s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 3–4: 22 µg 3-mal pro Woche ▪ ab Woche 5–96: 44 µg 3-mal pro Woche Placebo i. v. für Ocrelizumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 24–96: 1-mal alle 24 Wochen Dosisreduktion auf 22 µg 3-mal pro Woche war erlaubt.</p>
<p>IFN-β: Interferon-beta; i. v.: intravenös; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>		

Beschreibung des Studiendesigns

Die Studien OPERA I und II haben ein identisches Design, die gleichen Einschlusskriterien sowie den gleichen statistischen Analyseplan. Die metaanalytische Auswertung beider Studien war präspezifiziert in den jeweiligen Studienprotokollen. Der pU präsentiert neben den Studienberichten der einzelnen Studien einen separaten Studienbericht, in dem beide

Studien metaanalytisch zusammengefasst werden. Die OPERA-Studien werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

Die OPERA-Studien sind randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudien, die Ocrelizumab mit IFN- β 1a – subkutan (s. c.) appliziert – bei Patientinnen und Patienten mit RMS vergleicht. Beide Studien wurden etwa zeitgleich und weltweit in gleichen Regionen durchgeführt.

In die Studien eingeschlossen wurden erwachsene (18 bis 55 Jahre) Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 dokumentierte Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre oder 1 Schub innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten. Die Diagnose einer RMS basierte auf den revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [3].

Insgesamt wurden 1656 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ocrelizumab (N = 827) oder IFN- β 1a (N = 829) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren EDSS (< 4 vs. \geq 4) zu Studienbeginn und Region (USA vs. andere). Die Verblindung erfolgte in Form eines Doppel-Dummy-Designs.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema behandelt. Dies entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformationen [4,5]. Die Behandlungsdauer in beiden Studien war 96 Wochen. Danach konnten Patientinnen und Patienten freiwillig an einer offenen Extensionsphase teilnehmen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindesten 48 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase. Die vorliegende Bewertung basiert ausschließlich auf Daten aus der verblindeten Behandlungs- sowie Nachbeobachtungsphase.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien ist die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Beide Studien sind abgeschlossen und die Bewertung basiert auf den geplanten Auswertungen zu den klinischen Datenschnitten 02.04.2015 für die OPERA-I-Studie bzw. 12.05.2015 für die OPERA-II-Studie.

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 1 relevante Population umfasst Patientinnen und Patienten, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für eine RMS erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Die relevante Population umfasst somit eine Teilpopulation der Gesamtpopulation der OPERA-Studien. Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulation vor. Er bildet diese, indem er Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität von seinen Analysen ausschließt. Eine hohe Krankheitsaktivität

operationalisiert der pU als mindestens ein Schub und / oder eine Gadolinium aufnehmende T1-Läsion (Gd-T1-Läsion) im Jahr vor Studienbeginn, trotz einer adäquaten Behandlung. Eine adäquate Therapie definiert der pU als eine durchgehende, mindestens 6-monatige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen. Dabei muss der Therapiezeitraum vollständig vor dem Auftreten des klinischen Ereignisses (Schub oder Gd-T1-Läsion) liegen und darf maximal 2 Monate vor Auftreten des klinischen Ereignisses enden.

Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Allerdings beschreibt der pU in seinem Dossier maßgeblich die Gesamtpopulation der beiden Studien und präsentiert nur wenige Patientencharakteristika zur Demografie der Teilpopulation. Angaben zur Beschreibung der Krankheit, Dauer und Art der Vortherapien sowie Angaben zu Studien- und Therapieabbrechern der relevanten Teilpopulationen fehlen. Die genauen Charakteristika der vom pU gebildeten Teilpopulation können daher anhand der im Dossier dargestellten Daten sowie der verfügbaren Studiendaten nicht vollständig nachvollzogen werden.

Da die relevante Teilpopulation in beiden Studien jeweils etwa 83 % der Gesamtpopulation umfasst, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen trotz der fehlenden Informationen als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 1 relevante Population herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der gesamten Studienpopulation sowie der relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation und relevanten Teilpopulation (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – RCT direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	OPERA I				OPERA II			
	Gesamtpopulation		Relevante Teilpopulation		Gesamtpopulation		Relevante Teilpopulation	
	Ocreli- zumab	IFN-β 1a	Ocreli- zumab	IFN-β 1a	Ocreli- zumab	IFN-β 1a	Ocreli- zumab	IFN-β 1a
	N ^a = 410	N ^a = 411	N ^a = 346	N ^a = 336	N ^a = 417	N ^a = 418	N ^a = 342	N ^a = 356
Alter [Jahre], MW (SD)	37,1 (9,3)	36,9 (9,3)	37,1 (9,4)	37,1 (9,2)	37,2 (9,1)	37,4 (9,0)	36,9 (9,0)	37,3 (9,0)
Geschlecht [w / m], %	66 / 34	66 / 34	66 / 34	66 / 34	65 / 35	67 / 33	65 / 35	66 / 34
Ethnie, n (%)								
weiß	375 (91)	375 (91)	316 (91)	306 (91)	368 (88)	382 (91)	307 (90)	327 (92)
andere ^b	35 (9)	36 (9)	30 (9) ^c	30 (9) ^c	49 (12)	36 (9)	35 (10) ^c	29 (8) ^c
EDSS zu Studienbeginn, n (%)								
< 4	314 (77)	318 (78)		k. A.	315 (76)	309 (74)		k. A.
≥ 4	96 (23)	92 (22)		k. A.	102 (25)	109 (26)		k. A.
Gd-anreichernde T1-Läsionen, n (%)								
0	233 (58)	252 (62)		k. A.	252 (61)	243 (59)		k. A.
≥ 1	172 (42)	155 (38)		k. A.	161 (39)	172 (41)		k. A.
T2-Läsionen, n (%)								
< 9	28 (7) ^c	29 (7) ^c		k. A.	35 (8) ^c	35 (8) ^c		k. A.
≥ 9	380 (93)	379 (93)		k. A.	379 (92)	381 (92)		k. A.
Zeit seit RMS- Diagnose [Jahre], MW (SD)	3,8 (4,8)	3,7 (4,6)		k. A.	4,2 (5,0)	4,1 (5,1)		k. A.
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)	6,7 (6,4)	6,3 (6,0)		k. A.	6,7 (6,1)	6,7 (6,1)		k. A.
Anzahl Schübe im Jahr vor Studienbeginn, MW (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)		k. A.	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)		k. A.
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, MW (SD)	1,8 (0,9)	1,7 (0,9)		k. A.	1,8 (1,0)	1,8 (0,9)		k. A.
Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)								
ja	107 (26)	117 (29)		k. A.	113 (27)	103 (25)		k. A.
nein	301 (74)	292 (71)		k. A.	304 (73)	314 (75)		k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation und relevanten Teilpopulation (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – RCT direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	OPERA I				OPERA II			
	Gesamtpopulation		Relevante Teilpopulation		Gesamtpopulation		Relevante Teilpopulation	
	Ocreli- zumab	IFN-β 1a	Ocreli- zumab	IFN-β 1a	Ocreli- zumab	IFN-β 1a	Ocreli- zumab	IFN-β 1a
	N ^a = 410	N ^a = 411	N ^a = 346	N ^a = 336	N ^a = 417	N ^a = 418	N ^a = 342	N ^a = 356
Therapieabbruch, n (%)	44 (11)	71 (17)	k. A.		57 (14)	98 (23)	k. A.	
Studienabbruch, n (%)	32 (7,8) ^c	44 (10,7) ^c	k. A.		48 (11,5) ^c	77 (18,4) ^c	k. A.	
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: setzt sich zusammen aus den Ethnien uramerikanisch, asiatisch, schwarz / afroamerikanisch, andere Ethnien und Mehrfachnennungen c: eigene Berechnung EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon-beta; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich								

Basierend auf den verfügbaren Daten zeigen sich sowohl für die Gesamt- als auch für die Teilpopulationen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch zwischen den Studien sind die Patientencharakteristika ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel 37 Jahre alt, zu etwa 2 Drittel weiblich und zu über 90 % weiß.

Jeweils etwa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation hatte zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von < 4 beziehungsweise noch keine Vortherapie für MS erhalten.

Angaben zu Studien- und Therapieabbrüchen liegen jeweils nur für die Gesamtpopulationen vor. Es brachen insgesamt mehr Patientinnen und Patienten im IFN-β-1a-Arm (17 % bzw. 23 %) der jeweiligen Studien die Therapie ab als im jeweiligen Ocrelizumab-Arm (11 % bzw. 14 %). Hauptgrund für einen Therapieabbruch waren in beiden Studien Nebenwirkungen. In beiden OPERA-Studien brachen mehr Patientinnen und Patienten in den IFN-β-1a-Armen (11 % bzw. 18 %) die Studie ab als in den Ocrelizumab-Armen (8 % bzw. 12 %) der Studien.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
OPERA I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPERA II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

IFN-β: Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Krankheitsschübe (Expanded Disability Status Scale [EDSS] basiert)
 - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)
 - Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis functional Composite [MSFC] basiert)
 - Beeinträchtigung durch Fatigue gemessen über die Modified Fatigue Impact Scale (mFIS)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskale (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)

- Abbruch wegen UEs
- grippeähnliche Erkrankung
- Reaktion an der Injektionsstelle
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Depression
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Reaktion an der Injektionsstelle (UE, PT)	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE, PT)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Depression (UE, PT)
OPERA I, II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^a	ja ^b
<p>a: Zum SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es wurden die UE Daten der Kategorie Infektionen aus dem Modul 4 A des Dossiers herangezogen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>b: keine Daten zum SOC für die relevante Teilpopulation, es werden die Daten der Gesamtpopulation herangezogen</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; IFN-β: Interferon-beta; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>														

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Reaktion an der Injektionsstelle (UE, PT)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE, PT)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Depression (UE, PT)
OPERA I, II	N	N	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	N	N	N	N	N	N	N
<p>a: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. weil dieser zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden war (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>b: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist möglich, weil die präsentierten Analysen von den a priori geplanten Analysen abweichen.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; H: hoch; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; IFN-β: Interferon-beta; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>															

Mit Ausnahme der Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da für die relevanten Analysen der Anteil an nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten bei > 10 % bzw. der Unterschied nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen bei > 5 Prozentpunkten liegt.

Überdies weichen für diese Endpunkte, die vom pU im Dossier präsentierten Hauptanalysen (adjustierte Kovarianzanalysen) von den im Studienprotokoll definierten Analysen (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen [MMRM]) ab, wodurch die Möglichkeit einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung besteht.

Der pU stuft abweichend das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig ein. Den Endpunkt Schweregrad der Behinderung behandelt der pU im Modul 4 A unter dem Endpunkt Fortschreiten der Behinderung, für den er das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ocrelizumab mit IFN- β 1a bei therapienaiven und vorbehandelten mit nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Zeit bis zum 1. Krankheitsschub und Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Behinderungsprogression befinden sich in Anhang A.1. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.2. Im Dossier des pU fehlen vollständige Auflistungen der UEs zur relevanten Teilpopulation. Da die relevante Teilpopulation zu Fragestellung 1 mehr als 80 % der Gesamtpopulation der OPERA-Studien ausmacht, werden zu dieser Fragestellung die UEs der Gesamtpopulation der jeweiligen OPERA-Studie dargestellt (siehe Anhang A.3).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS
erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a					
OPERA I	345	0 (0,0)	334	1 (0,3)	– ^b
OPERA II	342	0 (0,0)	356	0 (0,0)	– ^b
Gesamt					– ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
OPERA I	345	269 (78,0)	334	271 (81,1)	-
OPERA II	342	295 (86,3)	356	305 (85,7)	-
SUEs					
OPERA I	345	23 (6,7)	334	22 (6,6)	1,01 [0,58; 1,78]; 0,967 ^c
OPERA II	342	24 (7,0)	356	31 (8,7)	0,81 [0,48; 1,34]; 0,409 ^c
Gesamt					0,89 [0,61; 1,30]; 0,557 ^d
Abbruch wegen UEs					
OPERA I	345	10 (2,9)	334	20 (6,0)	0,48 [0,23; 1,02]; 0,056 ^c
OPERA II	342	15 (4,4)	356	23 (6,5)	0,68 [0,36; 1,28]; 0,231 ^c
Gesamt					0,59 [0,36; 0,95]; 0,030 ^d
grippeähnliche Erkrankung					
OPERA I	345	13 (3,8)	334	70 (21,0)	0,18 [0,10; 0,32]; < 0,001 ^c
OPERA II	342	22 (6,4)	356	84 (23,6)	0,27 [0,17; 0,43]; < 0,001 ^c
Gesamt					0,23 [0,16; 0,33]; < 0,001 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS
erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Reaktion an der Injektionsstelle					
OPERA I	345	0 (0,0)	334	13 (3,9)	0,04 [0; 0,60]; < 0,001 ^e
OPERA II	342	2 (0,6)	356	26 (7,3)	0,08 [0,02; 0,33]; < 0,001 ^c
Gesamt					0,05 [0,01; 0,22]; < 0,001 ^d
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
OPERA I	345	98 (28,4)	334	20 (6,0)	4,74 [3,00; 7,49]; < 0,001 ^c
OPERA II	342	128 (37,4)	356	43 (12,1)	3,10 [2,27; 4,23]; < 0,001 ^c
Gesamt					3,61 [2,79; 4,67]; < 0,001 ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^f					
OPERA I	345	186 (53,9)	334	175 (52,4)	1,03 [0,89; 1,19]; 0,692 ^c
OPERA II	342	200 (58,5)	356	181 (50,8)	1,15 [1,00; 1,32]; 0,043 ^c
Gesamt					1,09 [0,99; 1,20]; 0,083 ^d
Depression					
OPERA I	408 ^g	30 (7,4)	409 ^g	24 (5,9)	1,25 [0,75; 2,11] ^h ; k. A.
OPERA II	417 ^g	34 (8,2)	417 ^g	30 (7,2)	1,13 [0,71; 1,82] ^h ; k. A.
Gesamt					1,19 [0,84; 1,68]; 0,337 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS
erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

a: klinischer Datenschnitt: OPERA I (02.04.2015) und OPERA II (12.05.2015)
b: Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.
c: Effektschätzer, 95 %-KI: generalisiertes Lineares Regressionsmodell; p-Wert: Wald-Test
d: Berechnung durch IPD-Metaanalyse
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])
f: Zum SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor.
Es wurden die UE Daten der Kategorie Infektionen aus dem Modul 4 A des Dossiers herangezogen (zur
Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).
g: Die Werte beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie.
h: eigene Berechnung
i: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt
IFN- β : Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und
Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N	n / Patientenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n / Patientenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidity							
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>							
jährlich Schubrate							
OPERA I	346	77 / 599,8	0,15 [0,11; 0,20]	336	126 / 559,9	0,27 [0,21; 0,34]	0,55 [0,40; 0,77]; < 0,001
OPERA II	342	88 / 578,2	0,18 [0,14; 0,23]	356	142 / 566,9	0,30 [0,24; 0,38]	0,60 [0,44; 0,82]; 0,001
Gesamt							0,58 [0,46; 0,73]; < 0,001 ^b
<i>jährlich Schubrate nach Schweregrad – mittelschwer / schwer (ergänzend dargestellt)</i>							
OPERA I	346	45 / 599,8	0,09 [0,06; 0,12]	336	73 / 559,9	0,15 [0,11; 0,20]	0,56 [0,38; 0,84]; 0,004
OPERA II	342	50 / 578,2	0,10 [0,07; 0,13]	356	83 / 566,9	0,16 [0,12; 0,21]	0,59 [0,40; 0,86]; 0,006
Gesamt							0,58 [0,44; 0,76]; < 0,001 ^c
<i>jährliche Schubrate nach Schweregrad – schwer (ergänzend dargestellt)</i>							
OPERA I	346	2 / 599,8	0,004 [0,001; 0,02]	336	9 / 559,9	0,02 [0,01; 0,04]	0,21 [0,05; 0,96]; 0,022
OPERA II	342	9 / 578,2	0,02 [0,01; 0,04]	356	12 / 566,9	0,03 [0,01; 0,05]	0,73 [0,31; 1,74]; -
Gesamt							0,53 [0,25; 1,12]; 0,097 ^c
a: adjustierte jährliche Schubrate, Effektmaß, KI und p-Wert: Negativ-Binomialmodell, adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn							
b: Berechnung durch IPD-Metaanalyse							
c: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt							
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten;							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Krankheitsschübe;							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert) (ergänzend dargestellt)</i>					
OPERA I	346	n. e. 56 (16,2)	336	n. e. 94 (28,0)	0,53 [0,38; 0,74]; < 0,001 ^a
OPERA II	342	23,7 [n. e.; n. e.] 64 (18,7)	356	n. e. 101 (28,4)	0,58 [0,42; 0,79]; < 0,001 ^a
Gesamt					0,55 [0,44; 0,70]; < 0,001 ^b
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) ^c					
OPERA I	346	n. e. 20 (5,8)	336	n. e. 29 (8,6)	0,63 [0,35; 1,11]; 0,104 ^a
OPERA II	342	n. e. 26 (7,6)	356	n. e. 39 (11,0)	0,65 [0,40; 1,07]; 0,089 ^a
Gesamt					0,64 [0,44; 0,93]; 0,019 ^b
a: Effektmaß, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und EDSS zu Studienbeginn; p-Wert: Log-Rank-Test					
b: Berechnung durch IPD-Metaanalyse					
c: Ereigniszeitanalysen mit Ersetzung fehlender Werte nach Ersetzungsstrategie 1 (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)					
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) ^c							
OPERA I	274	-0,02 (0,77)	0,21 (0,04)	254	0,02 (0,64)	0,14 (0,04)	0,07 [-0,02; 0,16]; 0,115
OPERA II	251	0,03 (0,66)	0,26 (0,04)	232	0,0 (0,67)	0,17 (0,04)	0,09 [0,01; 0,16]; 0,028
Gesamt							0,08 [0,02; 0,14]; 0,008 ^d Hedges' g: 0,16 [0,04; 0,29] ^e
Schweregrad der Behinderung Timed 25-Foot Walk ^{f, g}							
OPERA I	284	-	1,07 [1,01; 1,13] ^h	262	-	1,07 [1,02; 1,14] ^h	ROM: 0,99 [0,94; 1,06]; k. A. ⁱ
OPERA II	262	-	1,06 [1,00; 1,12] ^h	241	-	1,14 [1,08; 1,21] ^h	ROM: 0,93 [0,87; 0,99]; k. A. ⁱ
Gesamt							ROM: 0,96 [0,92; 1,01] ^d ; k. A.
Schweregrad der Behinderung 9-Hole Peg Test ^{f, g}							
OPERA I	283	-	0,95 [0,93; 0,97] ^h	262	-	0,96 [0,94; 0,98] ^h	ROM: 0,99 [0,96; 1,02]; k. A. ⁱ
OPERA II	259	-	0,94 [0,92; 0,97] ^h	243	-	0,98 [0,95; 1,00] ^h	ROM: 0,97 [0,94; 1,00]; k. A. ⁱ
Gesamt							ROM: 0,98 [0,96; 1,00] ^d ; k. A.
Schweregrad der Behinderung PASAT ^c							
OPERA I	280	43,01 (12,40)	5,96 (0,59)	258	42,17 (12,35)	4,53 (0,61)	1,43 [0,07; 2,79]; 0,039
OPERA II	257	41,66 (12,74)	7,10 (0,61)	239	41,10 (13,25)	6,46 (0,64)	0,64 [-0,72; 2,01]; 0,357
Gesamt							1,06 [0,10; 2,02]; 0,031 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Beeinträchtigung durch Fatigue							
mFIS Gesamtscore ^g							
OPERA I	279	31,26 (18,96)	-1,59 (1,05)	249	30,78 (19,63)	1,02 (1,11)	-2,61 [-5,05; -0,16]; 0,037
OPERA II	255	32,03 (20,70)	-1,65 (1,05)	237	33,14 (19,88)	-1,53 (1,09)	-0,12 [-2,49; 2,25]; 0,922
Gesamt							-1,40 [-3,12; 0,31]; 0,108 ^d
Fatigue mFIS kognitiv ^g							
OPERA I	279	12,80 (9,38)	-0,32 (0,51)	249	12,77 (9,37)	0,59 (0,54)	-0,91 [-2,11; 0,29]; 0,136
OPERA II	255	13,72 (10,19)	-0,37 (0,52)	237	14,17 (9,93)	-1,03 (0,54)	0,66 [-0,51; 1,84]; 0,268
Gesamt							-0,15 [-0,99; 0,70]; 0,735 ^d
Fatigue mFIS physisch ^g							
OPERA I	279	15,65 (9,29)	-1,01 (0,51)	249	15,28 (9,73)	0,40 (0,54)	-1,41 [-2,60; -0,22]; 0,021
OPERA II	255	15,63 (9,77)	-0,92 (0,53)	237	16,05 (9,54)	-0,22 (0,55)	-0,70 [-1,89; 0,48]; 0,245
Gesamt							-1,07 [-1,91; -0,22]; 0,013 ^d
Fatigue mFIS psychosozial ^g							
OPERA I	279	2,81 (2,24)	-0,04 (0,13)	249	2,73 (2,22)	0,20 (0,14)	-0,24 [-0,55; 0,07]; 0,127
OPERA II	255	2,69 (2,27)	-0,13 (0,13)	237	2,91 (2,28)	-0,06 (0,13)	-0,06 [-0,35; 0,23]; 0,670
Gesamt							-0,16 [-0,37; 0,06]; 0,151 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^c)							
OPERA I	281	72,48 (18,14)	-1,31 (1,11)	249	73,44 (18,35)	-2,41 (1,18)	1,11 [-1,51; 3,72]; 0,407
OPERA II	255	73,29 (17,56)	0,40 (1,14)	237	72,14 (17,55)	-1,88 (1,19)	2,29 [-0,30; 4,88]; 0,083
Gesamt							1,66 [-0,19; 3,50]; 0,079 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS^c							
OPERA I	283	45,51 (9,36)	-0,45 (0,53)	253	45,21 (10,04)	-1,93 (0,57)	1,48 [0,26; 2,71]; 0,018
OPERA II	254	44,96 (9,92)	0,32 (0,53)	237	43,69 (9,92)	-0,66 (0,55)	0,99 [-0,19; 2,17]; 0,101
Gesamt							1,25 [0,39; 2,10]; 0,004 ^d Hedges' g: 0,18 [0,06; 0,30] ^e
SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit^c							
OPERA I	283	70,55 (25,98)	-1,81 (1,39)	253	69,56 (27,53)	-4,21 (1,48)	2,39 [-0,76; 5,54]; 0,136
OPERA II	254	70,15 (25,39)	-0,50 (1,30)	237	67,56 (26,52)	-2,38 (1,36)	1,88 [-1,00; 4,76]; 0,201
Gesamt							2,15 [0,02; 4,29]; 0,048 ^d
SF-36 körperliche Rollenfunktion^c							
OPERA I	283	61,65 (27,88)	1,37 (1,54)	253	60,88 (27,69)	-1,66 (1,64)	3,03 [-0,59; 6,65]; 0,101
OPERA II	254	61,78 (28,57)	2,16 (1,63)	237	59,32 (29,19)	1,10 (1,69)	1,05 [-2,61; 4,72]; 0,572
Gesamt							2,07[-0,50; 4,65] 0,115 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	
SF-36 körperliche Schmerzen ^c							
OPERA I	283	69,09 (25,84)	0,59 (1,59)	253	70,11 (26,95)	-4,59 (1,69)	5,18 [1,45; 8,91]; 0,007
OPERA II	254	70,13 (27,10)	-1,34 (1,61)	237	65,91 (26,28)	-3,42 (1,69)	2,08 [-1,60; 5,77]; 0,267
Gesamt							3,72 [1,10; 6,35]; 0,006 ^d
SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^c							
OPERA I	283	55,30 (20,07)	-0,37 (1,25)	253	55,37 (20,73)	0,00 (1,34)	-0,37 [-3,34; 2,60]; 0,805
OPERA II	254	54,95 (21,52)	2,53 (1,25)	237	52,61 (19,98)	0,13 (1,30)	2,40 [-0,46; 5,25]; 0,100
Gesamt							0,99 [-1,08; 3,05]; 0,349 ^d
SF-36 MCS ^c							
OPERA I	283	43,02 (12,22)	1,56 (0,69)	253	44,07 (11,88)	1,33 (0,73)	0,23 [-1,41; 1,86]; 0,783
OPERA II	254	44,70 (11,46)	1,20 (0,73)	237	44,00 (11,43)	0,98 (0,76)	0,22 [-1,45; 1,89]; 0,795
Gesamt							0,23[-0,93; 1,40]; 0,697 ^d
SF-36 Vitalität ^c							
OPERA I	283	49,92 (21,73)	1,65 (1,25)	253	51,46 (21,38)	-1,05 (1,32)	2,70 [-0,21; 5,61]; 0,069
OPERA II	254	51,05 (22,90)	4,71 (1,29)	237	49,20 (20,44)	2,22 (1,35)	2,49 [-0,45; 5,42]; 0,097
Gesamt							2,60 [0,54; 4,67]; 0,014 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
SF-36 soziale Funktionsfähigkeit ^c							
OPERA I	283	66,93 (28,26)	0,70 (1,62)	253	70,35 (26,57)	-2,48 (1,70)	3,18 [-0,61; 6,98]; 0,100
OPERA II	254	68,60 (25,83)	1,30 (1,64)	237	67,37 (27,10)	0,50 (1,71)	0,81 [-2,92; 4,53]; 0,672
Gesamt							2,09 [-0,58; 4,76]; 0,125 ^d
SF-36 emotionale Rollenfunktion ^c							
OPERA I	283	71,14 (26,19)	0,54 (1,55)	253	70,01 (27,96)	1,56 (1,65)	-1,02 [-4,68; 2,65]; 0,586
OPERA II	254	73,73 (26,48)	-2,96 (1,71)	237	71,36 (27,69)	-0,35 (1,79)	-2,61 [-6,52; 1,30]; 0,191
Gesamt							-1,77 [-4,44; 0,90]; 0,193 ^d
SF-36 psychisches Wohlbefinden ^c							
OPERA I	283	63,62 (20,47)	3,28 (1,18)	253	65,84 (19,64)	2,09 (1,25)	1,19 [-1,60; 3,98]; 0,404
OPERA II	254	66,66 (19,35)	3,54 (1,25)	237	65,12 (18,87)	0,93 (1,30)	2,60 [-0,26; 5,47]; 0,075
Gesamt							1,89 [-0,11; 3,88]; 0,064 ^d
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Effektschätzer, SE, KI und p-Wert: ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn c: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Ocrelizumab d: Berechnung durch IPD-Metaanalyse e: eigene Berechnung f: vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert als Zielvariable g: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Ocrelizumab h: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI i: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte ANCOVA: Analysis of Covariance; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; ROM: Ratio of Means; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.3.2.2) maximal Hinweise und für alle übrigen Endpunkte Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich insgesamt ein Ereignis im IFN- β -1a-Arm der Studie OPERA I. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Für den Endpunkt Krankheitsschübe wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt jährliche Schubrate für die Gesamtpopulation der OPERA-Studien eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre als auch für solche \geq 40 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Für Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre ist das Ausmaß für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht keine Subgruppendaten zur Ableitung eines Zusatznutzen heran und leitet für die gesamte relevante Teilpopulation für den Endpunkt Krankheitsschübe einen Beleg für einen Zusatznutzen für Ocrelizumab ab.

Die ergänzend dargestellten Operationalisierungen Krankheitsschübe nach Schweregrad (mittelschwer / schwer bzw. schwer) und die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigen jeweils weniger Krankheitsschübe im Ocrelizumab-Arm als im IFN- β -1a-Arm der Opera-Studien.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression wird die Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Das Ausmaß für den Endpunkt Zeit bis zur 1. Behinderungsprogression aus der Kategorie nicht schwerwiegende /

nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen für Ocrelizumab ableitet.

Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung erfasst über den MSFC-z-Score wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 96 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU. Dieser zieht zur Bewertung Responderanalysen zum MSFC-z-Score sowie der MSFC-Subskalen heran und leitet basierend auf diesen Analysen keinen Zusatznutzen ab.

Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)

Für die Beeinträchtigung durch Fatigue erhoben anhand der mFIS wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 96 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU. Dieser zieht zur Bewertung der mFIS jedoch Responderanalysen heran und leitet basierend auf diesen Analysen keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand erfasst über die VAS des EQ-5D wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 96 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht zu diesem Endpunkt Responderanalysen heran und leitet basierend auf den Ergebnissen zur Responseschwelle Verschlechterung um 10 mm einen Beleg für einen Zusatznutzen für Ocrelizumab ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 werden die Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) und die Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) getrennt betrachtet. Berücksichtigt wird dabei jeweils die Mittelwertdifferenz von Studienbeginn zu Woche 96 aus der Kovarianzanalyse. In der Metaanalyse zeigt sich für den PCS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ocrelizumab. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den MCS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf seinen Responderanalysen für den PCS einen Beleg für einen Zusatznutzen für Ocrelizumab zum SF-36 ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich allerdings eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran und leitet basierend auf der gesamten relevanten Teilpopulation keinen Zusatznutzen ab.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Ausmaß für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zu diesem Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen für Ocrelizumab ableitet.

Spezifische UEs

Grippeähnliche Erkrankung und Reaktion an der Injektionsstelle

Für die Endpunkte grippeähnliche Erkrankung sowie Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Dies entspricht für beide Endpunkte der Einschätzung des pU.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden durch Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Der pU betrachtet zu diesem Endpunkt keine Subgruppendaten, leitet aber für die gesamte Teilpopulation ebenfalls einen Beleg für einen höheren Schaden für diesen Endpunkt ab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen der Einschätzung des pU. Den Endpunkt Depression bewertet der pU im Kontext der Nebenwirkungen nicht.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

- Alter (< 40 vs. ≥ 40 Jahre)
- EDSS zu Baseline (< 4 vs. ≥ 4)
- Region (EU / Schweiz / Norwegen vs. andere)

Der pU präsentiert vollständige Subgruppendaten nur für die Gesamtpopulation der OPERA-Studien, die Subgruppenauswertungen zur relevanten Teilpopulation sind unvollständig. Für die vorliegende Bewertung zu Fragestellung 1 werden soweit vorhanden die Subgruppendaten der relevanten Teilpopulation herangezogen. Ansonsten werden die Auswertungen zur Gesamtpopulation betrachtet.

Tabelle 16 und Tabelle 17 zeigen die Subgruppenergebnisse von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (Gesamtpopulation)

Endpunkt Merkmal	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	n / Pa- tienten- jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N ^a	n / Pa- tienten- jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %- KI]; p-Wert
Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
jährliche Schubrate							
Alter							
OPERA I							
< 40 Jahre	244		0,12 [0,09; 0,16]	243		0,26 [0,20; 0,33]	0,45 [0,30; 0,67]; < 0,001 ^b
≥ 40 Jahre	166		0,17 [0,12; 0,23]	168		0,24 [0,18; 0,32]	0,69 [0,45; 1,08]; 0,101 ^b
OPERA II							
		k. A.			k. A.		
< 40 Jahre	252		0,13 [0,09; 0,17]	241		0,30 [0,24; 0,39]	0,42 [0,29; 0,63]; < 0,001 ^b
≥ 40 Jahre	165		0,16 [0,11; 0,21]	177		0,20 [0,15; 0,27]	0,77 [0,50; 1,18]; 0,229 ^b
Gesamt						Interaktion ^c	p-Wert = 0,020
< 40 Jahre							0,44 [0,33; 0,58]; < 0,001 ^d
≥ 40 Jahre							0,73 [0,53; 0,99]; 0,043 ^d

a: Die Werte beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie.

b: jährliche Schubrate, Effektmaß, KI und p-Wert: Negativ-Binomialmodell

c: Likelihood-Ratio-Test

d: Berechnung durch IPD-Metaanalyse

IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl Krankheitsschübe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte
kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
SUEs						
Alter						
OPERA I						
< 40 Jahre	205	8 (3,9)	196	14 (7,1)	0,55 [0,23; 1,27]	0,162 ^a
≥ 40 Jahre	140	15 (10,7)	138	8 (5,8)	1,85 [0,81; 4,22]	0,145 ^a
OPERA II						
< 40 Jahre	213	9 (4,2)	209	16 (7,7)	0,55 [0,25; 1,22]	0,142 ^a
≥ 40 Jahre	129	15 (11,6)	147	15 (10,2)	1,14 [0,58; 2,24]	0,705 ^a
Gesamt					Interaktion ^b :	0,018
< 40 Jahre					0,55 [0,31; 0,98]	0,043 ^c
≥ 40 Jahre					1,39 [0,83; 2,33]	0,210 ^c
Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion						
Geschlecht						
OPERA I						
Männer	116	33 (28,4)	113	4 (3,5)	8,04 [2,94; 21,95]	< 0,001 ^a
Frauen	229	65 (28,4)	221	16 (7,2)	3,92 [2,34; 6,56]	< 0,001 ^a
OPERA II						
Männer	118	43 (36,4)	121	8 (6,6)	5,51 [2,71; 11,22]	< 0,001 ^a
Frauen	224	85 (37,9)	235	35 (14,9)	2,55 [1,80; 3,61]	< 0,001 ^a
Gesamt					Interaktion ^b :	0,015
Männer					6,34 [3,55; 11,33]	< 0,001 ^c
Frauen					2,96 [2,22; 3,95]	< 0,001 ^c
a: Effektschätzer, 95 %-KI: generalisiertes Lineares Regressionsmodell; p-Wert: Wald-Test						
b: Likelihood-Ratio-Test						
c: Berechnung durch IPD-Metaanalyse						
IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Für den Endpunkt jährliche Schubrate zeigt sich für die Gesamtpopulation eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Dabei zeigt sich in der Metaanalyse sowohl für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre als auch für ≥ 40 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Für Patientinnen und Patienten > 40 Jahre ist das Ausmaß für

diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab.

Der pU stellt die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen zur Gesamtpopulation der OPERA-Studien dar, zieht sie jedoch nicht zu Ableitung eines Zusatznutzens heran.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 40 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser stellt lediglich die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen zur Gesamtpopulation dar. Er zieht jedoch keine Subgruppen-ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens heran und leitet basierend auf der gesamten relevanten Teilpopulation keinen Zusatznutzen ab.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht. In der Metaanalyse zeigt sich sowohl für Männer als auch für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich für beide Geschlechter ein Beleg für einen höheren Schaden durch Ocrelizumab bei jeweils gleichem Ausmaß. Die Effektrichtung und das Ausmaß stimmt für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten relevanten Teilpopulation überein. Daher wird dieses Merkmal bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht weiter betrachtet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht Subgruppenergebnisse zu Ableitung eines Zusatznutzens nicht heran und leitet für die gesamte relevante Teilpopulation einen Beleg für einen geringeren Zusatznutzen ab.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18). Hierbei werden für die Aussagen zum Ausmaß für den Endpunkt Krankheitsschübe die Auswertungen der jährlichen Rate der Krankheitsschübe herangezogen.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und Nebenwirkungen

Der pU präsentiert im Dossier keine Informationen, die eine Einschätzung der Schweregradkategorie für die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte zur relevanten Teilpopulation erlauben. Es werden daher die Informationen zur Gesamtpopulation der OPERA-Studie herangezogen, um einzuschätzen, ob ein Endpunkt nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend ist. Für relevante Endpunkte wird die Schweregradeinordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression

Krankheitsschübe sowie Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression wurden in den OPERA-Studien über die EDSS und die jeweiligen Funktionssysteme erhoben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Darstellung der Schubraten nach Schweregrad in Tabelle 13 zeigt, dass insgesamt die jährlichen Raten an schweren Schüben in den OPERA-Studien gering war.

Der pU präsentiert im Dossier keine Informationen, die eine Einschätzung der Schwere bestätigten Krankheitsprogression erlauben. So fehlen beispielsweise Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten zu Ende der Studie eine relativ schwere Behinderung (EDSS ≥ 4) hatten. Insgesamt werden die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Krankheitsprogression daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU stuft den Endpunkt bestätigte Krankheitsprogression abweichend als schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation ein. Der pU äußert sich im Dossier nicht dazu, welcher Endpunktkategorie er den Endpunkt Krankheitsschübe zuordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Der Schweregrad für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, grippeähnliche Erkrankungen, Reaktion an der Injektionsstelle sowie Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurden

anhand der in der OPERA-Studien für die Gesamtpopulation beobachteten Anteile an SUEs zu den jeweiligen Endpunkten beurteilt.

Für die Endpunkte grippeähnlich Erkrankungen, Reaktion an der Injektionsstelle sowie Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion machten SUEs maximal 0,1 % aus. Die beiden Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Die primären UEs, die zum Abbruch führten, waren grippeähnliche Erkrankung, Fatigue und Reaktion an der Injektionsstelle. Alle 3 Endpunkte werden aufgrund des geringen Anteils an SUEs in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen eingeordnet, weshalb auch der Endpunkte Abbruch wegen UEs dieser Kategorie zugeordnet wird.

Zusammengenommen werden die Endpunkte Abbruch wegen UEs, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle sowie Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU äußert sich im Dossier nicht dazu, welchen Endpunktkategorien er diese Endpunkte zuordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD bzw. jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0–0,3 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe jährliche Schubrate Alter [Jahre]		
< 40 Jahre	Rate: 0,12–0,13 vs. 0,26–0,30 ^c Rate Ratio: 0,44 [0,33; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 40 Jahre	Rate: 0,16–0,17 vs. 0,20–0,24 ^c Rate Ratio: 0,73 [0,53; 0,99]; p = 0,043	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
bestätigte Behinderungsprogression		
Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,44; 0,93]; p = 0,019	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schweregrad der Behinderung		
MSFC-z-Score	0,21–0,26 vs. 0,14–0,17 ^c MD: 0,08 [0,02; 0,14]; p = 0,008 Hedges' g: 0,16 [0,04; 0,29] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Fatigue		
mFIS	–1,65 bis –1,59 vs. –1,53 bis 1,02 ^c MD: –1,40 [–3,12; 0,31]; p = 0,108	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	–1,31 bis 0,40 vs. –2,41 bis –1,88 ^c MD: 1,66 [–0,19; 3,50]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD bzw. jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
PCS	-0,45 bis 0,32 vs. -1,93 bis -0,66 ^c MD: 1,25 [0,39; 2,10]; p = 0,004 Hedges' g: 0,18 [0,06; 0,30] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MCS	1,20 -1,56 vs. 0,98-1,33 ^c MD: 0,23 [-0,93; 1,40]; p = 0,697	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs		
Alter [Jahre]		
< 40 Jahre	3,9-4,2 % vs. 7,1-7,7 % RR: 0,55 [0,31; 0,98]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
≥ 40 Jahre	10,7-11,6 % vs. 5,8-10,2 % RR: 1,39 [0,83; 2,33]; p = 0,210	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,9-4,4 % vs. 6,0-6,5 % RR: 0,59 [0,36; 0,95]; p = 0,030	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
grippeähnliche Erkrankung	3,8-6,4 % vs. 21,0-23,6 % RR: 0,23 [0,16; 0,33]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Reaktion an der Injektionsstelle	0,0-0,6 % vs. 3,9-7,3 % RR: 0,05 [0,01; 0,22]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD bzw. jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion		
Geschlecht		
männlich	28,4–36,4 % vs. 3,5–6,6 % RR: 6,34 [3,55; 11,33]; p = < 0,001 RR: 0,16 [0,09; 0,28] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	28,4–37,9 % vs. 7,2–14,9 % RR: 2,96 [2,22; 3,95]; p = < 0,001 RR: 0,34 [0,25; 0,45] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53,9–58,5 % vs. 52,4–50,8 % RR: 1,09 [0,99; 1,20]; p = 0,083	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Depression	7,4–8,2 % vs. 5,9–7,2 % RR: 1,19 [0,84; 1,68]; p = 0,337	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: minimale und maximale Änderung zu Woche 96 bzw. jährliche Rate pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; n.e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; RR: relatives Risiko; SF 36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsschübe: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 40 Jahre: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 40 Jahre: Beleg für geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs (grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle): Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
IFN- β : Interferon-beta; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive Effekte, zum Teil in Subgruppen, und ein negativer Effekt für Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zeigen für die Endpunkte Krankheitsschübe und SUEs eine Effektmodifikation durch das Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich für die Endpunkte Krankheitsschübe und SUEs jeweils ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

In der gesamten relevanten Teilpopulation zeigt sich bei den spezifischen UEs 2-mal ein Beleg für einen geringeren Schaden und 1-mal ein Beleg für einen höheren Schaden, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene terapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Für Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre resultiert nach Abwägung der spezifischen UEs auf der positiven und der negativen Seite sowie in der Gesamtschau aller Ergebnisse insgesamt

ein positiver Effekt. Für erwachsene therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber IFN- β 1a.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

OPERA I

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 03.06.2016 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020337-99/results>.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-14>.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis: study WA21092; primary clinical study report; report no. 1062034 [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. A study of ocrelizumab in comparison with interferon beta-1a (Rebif) in participants with relapsing multiple sclerosis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2018 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01247324>.

Hoffmann-La Roche. A study of ocrelizumab in comparison with interferon beta-1a (Rebif) in participants with relapsing multiple sclerosis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2018 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324>.

OPERA II

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 03.06.2016 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020315-36/results>.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-11>.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis: study WA21093; primary clinical study report; report no. 1062035 [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. A study of ocrelizumab in comparison with interferon beta-1a (Rebif) in participants with relapsing multiple sclerosis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2018 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01412333>.

Hoffmann-La Roche. A study of ocrelizumab in comparison with interferon beta-1a (Rebif) in participants with relapsing multiple sclerosis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2018 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412333>.

OPERA I + II

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group studies to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis: study WA21092 and WA21093; pooled analysis report; report no. 1062982 [unveröffentlicht]. 2016.

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group studies to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis; study WA21092 and WA21093; pooled analysis report; report no. 1062982; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221-234.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ocrelizumab (Stand zum 18.12.2017)
- bibliografische Recherche zu Ocrelizumab (letzte Suche am 14.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ocrelizumab (letzte Suche am 14.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ocrelizumab (letzte Suche am 29.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a bei vorbehandelten mit hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) werden die Studien OPERA I und OPERA II eingeschlossen. Dabei handelt es sich um dieselben Studien, die auch zur Bewertung von Ocrelizumab bei therapienaiven und vorbehandelten mit nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 5).

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika und Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Studiencharakteristika sowie Interventionen zu den OPERA-Studien. Das Studiendesign der Studien ist in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 2 relevante Population umfasst Patientinnen und Patienten, die trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS zeigen. Somit ist nur eine Teilpopulation der Studien OPERA I und II für die vorliegende Fragestellung relevant. Anhand der in Abschnitt 2.3.1.2 beschriebenen Kriterien bildet der pU eine Teilpopulation an Patientinnen und Patienten, die trotz einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS haben. Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Zusätzlich schließt der pU von dieser Teilpopulation alle Patientinnen und Patienten aus, die vor Studieneinschluss mit der in den OPERA-Studien eingesetzten Vergleichstherapie IFN- β 1a 44 μ g s. c. behandelt wurden, da gemäß der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika erfolgen musste. Diesem Vorgehen wird eingeschränkt gefolgt. Der Anteil der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation beträgt in beiden OPERA-Studien etwa 13 %.

Wie zur Fragestellung 1 fehlen auch zur Fragestellung 2 Angaben zur Beschreibung der Krankheit, Dauer und Art der Vortherapien zur relevanten Teilpopulation. Es ist daher unklar, inwieweit die vom pU zu seiner Bewertung herangezogene Teilpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, die der Fragestellung nicht entsprechen, bzw. ob alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eingeschlossen wurden.

So lässt sich nicht überprüfen, ob oder inwieweit auch Patientinnen und Patienten aus der Teilpopulation ausgeschlossen wurden, die mit der für IFN- β 1a s. c. ebenfalls zugelassenen Dosierung von 22 μ g vorbehandelt waren. Überdies wurden mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten, die mit intramuskulär (i. m.) appliziertem IFN- β 1a vorbehandelt waren, in die Teilpopulation eingeschlossen. Der pU interpretiert somit für diese Patientinnen und Patienten einen Wechsel des Applikationsweges von i. m. auf s. c. als einen Wechsel innerhalb der Basistherapie.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Obwohl sich neben dem Applikationsweg sowohl die Applikationsfrequenz als auch Dosierung zwischen den unterschiedlichen IFN- β 1a-Therapien (s. c. vs. i. m.) unterscheiden, sind die klinischen Effekte zwischen diesen Therapien bei der RMS vergleichbar und somit ist keine der IFN- β 1a-Therapien der anderen regelhaft vorzuziehen [5,8,9]. Eine Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN- β 1a) hinsichtlich des Applikationsweges wird daher auch vom G-BA als nicht angemessen eingeordnet [10].

Aufgrund fehlender Informationen musste der Anteil an mit IFN- β 1a i. m. vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS auf Basis der Angaben für die

Gesamtpopulation abgeschätzt werden. Dazu wurde angenommen, dass das Verhältnis aus der mit IFN- β 1a i. m. zu der mit IFN- β 1a s. c. vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Gesamtstudie, dem Verhältnis in der Teilpopulation für Fragestellung 2 entspricht. Die Schätzung ergab, dass der Anteil der hochaktiv erkrankten mit IFN- β 1a i. m. vorbehandelten Patientinnen und Patienten wahrscheinlich $< 20\%$ der für Fragestellung 2 relevanten gesamten Teilpopulation ausmacht. Die vom pU präsentierte Teilpopulation wird somit als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation herangezogen.

Die sich aus den fehlenden Informationen ergebenden Unsicherheiten, werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. Für Angaben zur gesamten Studienpopulation der Studien OPERA I und II (siehe Tabelle 8).

Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation– RCT direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie Charakteristika Kategorie	OPERA I		OPERA II	
	Ocrelizumab	IFN-β 1a	Ocrelizumab	IFN-β 1a
	N ^a = 54	N ^a = 59	N ^a = 57	N ^a = 47
Alter [Jahre], MW (SD)	37,0 (9,4)	35,2 (9,7)	37,6 (8,7)	37,9 (9,1)
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	71 / 29	61 / 39	72 / 28
Ethnie, n (%)				
weiß	50 (93)	54 (92)	46 (81)	44 (94)
andere ^c	4 (7) ^b	5 (8) ^b	11 (19) ^b	3 (6) ^b
EDSS zu Studien-beginn, n (%)				
< 4	k. A.		k. A.	
≥ 4	k. A.		k. A.	
Gd-anreichernde Läsionen, n (%)				
0	k. A.		k. A.	
≥ 1	k. A.		k. A.	
T2-Läsionen, n (%)				
< 9	k. A.		k. A.	
≥ 9	k. A.		k. A.	
Zeit seit RMS-Diagnose [Jahre], MW (SD)	k. A.		k. A.	
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)	k. A.		k. A.	
Anzahl Schübe im Jahr vor Studienbeginn, MW (SD)	k. A.		k. A.	
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, MW (SD)	k. A.		k. A.	
Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)				
ja	k. A.		k. A.	
nein	k. A.		k. A.	
Therapieabbruch, n (%)	k. A.		k. A.	
Studienabbruch, n (%)	k. A.		k. A.	
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b: eigene Berechnung				
c: setzt sich zusammen aus den Ethnien uramerikanisch, asiatisch, schwarz / afroamerikanisch, andere Ethnien und Mehrfachnennungen				
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon-beta; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich				

Die verfügbaren wenigen demografischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation sind zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den Studien hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel etwa 37 Jahre, zu etwa 2-Drittel weiblich und zu etwa 90 % weiß. Es zeigen sich leichte Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Merkmale Geschlecht und Ethnie. In den IFN- β -1a-Armen der Studien zeigt sich ein erhöhter Frauenanteil im Vergleich zu den Ocrelizumab-Armen. Des Weiteren weist der Ocrelizumab-Arm der OPERA-II-Studie einen höheren Anteil an anderen Ethnien auf als die übrigen Studienarme.

Angaben zu Studien- und Therapieabbrüchen liegen jeweils nur für die Gesamtpopulationen vor und werden in Fragestellung 1 beschrieben (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Wie bereits in Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der OPERA-Studie auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU (siehe Tabelle 9 in Abschnitt 2.3.1.2).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevanten Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Krankheitsschübe (EDSS basiert)
 - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)
 - Schweregrad der Behinderung (MSFC basiert)
 - Beeinträchtigung durch Fatigue gemessen über die mFIS
 - Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des SF-36
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - grippeähnliche Erkrankung
 - Reaktion an der Injektionsstelle

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Depression
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 21 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Reaktion an der Injektionsstelle (UE, PT)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE, PT)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Depression (UE, PT)
OPERA I, II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^a	nein ^b
<p>a: Zum SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es wurden die Daten der UE Infektion in Modul 4 A des Dossiers herangezogen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>b: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; IFN-β: Interferon-beta; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>														

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 22 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie	Endpunkte															
	Studienebene	Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Reaktion an der Injektionsstelle (UE, PT)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE, PT)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Depression (UE, PT)	
OPERA I, II	N	N	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	N	N	N	N	N	N	N	- ^c
<p>a: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. weil dieser zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden war (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>b: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist möglich, weil die präsentierten Analysen von den a priori geplanten Analysen abweichen.</p> <p>c: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; H: hoch; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; IFN-β: Interferon-beta; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu Fragestellung 2 entspricht dem zu Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.2.2), mit dem Unterschied das für die vorliegende Fragestellung 2 zum Nebenwirkungsendpunkt Depression keine verwertbaren Daten vorliegen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der fehlenden Informationen zu Patientencharakteristika (Angaben zur Krankheit, Vortherapie etc.), Subgruppendaten und UEs zur relevanten Teilpopulation sowie der nicht vollständig nachvollziehbaren Zusammensetzung der relevanten Teilpopulation, können auf Basis der verfügbaren Daten maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da für die relevanten Analysen der Anteil an nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten hoch ist, beziehungsweise der Unterschied nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden ist (> 5 Prozentpunkte). Überdies besteht für diese Endpunkte die Möglichkeit einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, da die in Modul 4 A präsentierten Analysen (adjustierte Kovarianzanalysen) zu diesen Endpunkten nicht den prädefinierten Analysen im Studienprotokoll (MMRM) entsprechen.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 23 bis Tabelle 26 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ocrelizumab mit IFN- β 1a bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Zeit bis zum 1. Krankheitsschub und Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Behinderungsprogression befinden sich in Anhang B.1. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang B.2. Im Dossier des pU fehlen vollständige Auflistungen der UEs zur relevanten Teilpopulation. Für die Fragestellung 2 werden daher keine häufigen UEs dargestellt. Auch die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit war deshalb nicht möglich.

Zu den stetigen Daten waren MMRM-Analysen im statistischen Analyseplan prädefiniert. Allerdings liegen im Dossier lediglich Auswertungen aus Kovarianzanalysen vor. Zur vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Auswertungen stetiger Daten zu den Endpunkten Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität die jeweiligen Kovarianzanalysen herangezogen.

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a					
OPERA I	53	0 (0)	59	0 (0)	_b
OPERA II	57	1 (1,8)	46	1 (2,2)	0,81 [0,05; 12,55]; 0,878
Gesamt					0,81 [0,05; 12,55]; 0,878
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
OPERA I	53	49 (92,5)	59	48 (81,4)	-
OPERA II	57	50 (87,7)	46	38 (82,6)	-
SUEs					
OPERA I	53	4 (7,5)	59	6 (10,2)	0,74 [0,22; 2,49]; 0,629 ^c
OPERA II	57	4 (7,0)	46	4 (8,7)	0,81 [0,21; 3,05]; 0,752 ^c
Gesamt					0,77 [0,32; 1,88]; 0,568 ^d
Abbruch wegen UEs					
OPERA I	53	2 (3,8)	59	4 (6,8)	0,56 [0,11; 2,92]; 0,488 ^c
OPERA II	57	1 (1,8)	46	1 (2,2)	0,81 [0,05; 12,55]; 0,878 ^c
Gesamt					0,61 [0,15; 2,50]; 0,496 ^d
grippeähnliche Erkrankung					
OPERA I	53	2 (3,8)	59	14 (23,7)	0,16 [0,04; 0,67]; 0,012 ^c
OPERA II	57	1 (1,8)	46	7 (15,2)	0,12 [0,01; 0,90]; 0,040 ^c
Gesamt					0,14 [0,04; 0,46]; 0,001 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Reaktion an der Injektionsstelle					
OPERA I	53	0 (0)	59	3 (5,1)	0,16 [0,01; 3,00] ^e ; k. A.
OPERA II	57	0 (0)	46	2 (4,3)	0,16 [0,01; 3,29] ^e ; k. A.
Gesamt					0,16 [0,02; 1,32]; 0,089 ^f
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
OPERA I	53	23 (43,4)	59	6 (10,2)	4,27 [1,88; 9,67]; < 0,001 ^c
OPERA II	57	22 (38,6)	46	5 (10,9)	3,55 [1,46; 8,65]; 0,005 ^c
Gesamt					3,94 [2,15; 7,20]; < 0,001 ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^g					
OPERA I	53	39 (73,6)	59	33 (55,9)	1,32 [1,00; 1,74]; 0,053 ^c
OPERA II	57	38 (66,7)	46	27 (58,7)	1,14 [0,84; 1,54]; 0,412 ^c
Gesamt					1,23 [1,00; 1,52]; 0,047 ^d
Depression					
keine verwertbaren Daten ^h					
a: klinischer Datenschnitt: OPERA I (02.04.2015) und OPERA II (12.05.2015)					
b: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
c: Effektschätzer, 95 %-KI: generalisiertes Lineares Regressionsmodell; p-Wert: Wald-Test					
d: Berechnung durch IPD-Metaanalyse					
e: eigene Berechnung					
f: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt					
g: Zum SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es wurden die UE Daten der Kategorie Infektionen aus dem Modul 4 A des Dossiers herangezogen (zur Erläuterung siehe 2.7.2.4.3).					
h: es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor					
IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; RR: relatives Risiko;					
vs.: versus					

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidity, jährliche Schubrate) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N	n / Patientenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n / Patientenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidity							
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>							
jährliche Schubrate							
OPERA I	54	16 / 91,1	0,20 [0,11; 0,35]	59	35 / 93,0	0,47 [0,29; 0,77]	0,42 [0,20; 0,86]; 0,016
OPERA II	57	7 / 100,8	0,07 [0,03; 0,16]	47	19 / 73,2	0,25 [0,12; 0,51]	0,26 [0,09; 0,74]; 0,011
Gesamt							0,36 [0,20; 0,65]; < 0,001 ^b
<i>jährliche Schubrate nach Schweregrad - mittelschwer / schwer (ergänzend dargestellt)</i>							
OPERA I	54	8 / 91,1	0,10 [0,05; 0,22]	59	19 / 93,0	0,25 [0,14; 0,46]	0,40 [0,16; 1,03]; 0,053
OPERA II	57	3 / 100,8	0,02 [0,003; 0,08]	47	11 / 73,2	0,08 [0,02; 0,27]	0,21 [0,05; 0,92]; 0,035
Gesamt							0,32 [0,14; 0,72]; 0,005 ^b
<i>jährliche Schubrate nach Schweregrad – schwer (ergänzend dargestellt)</i>							
OPERA I	54	2 / 91,1	0,02 [0,01; 0,10]	59	4 / 93,0	0,06 [0,02; 0,16]	- ^c
OPERA II	57	0 / 100,8	- ^c	47	1 / 73,2	- ^c	- ^c
Gesamt							0,36 [0,07; 1,91]; 0,208 ^b
a: adjustierte jährliche Schubrate, Effektmaß, KI und p-Wert aus Negativ-Binomialmodell, adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn							
b: Berechnung durch IPD-Metaanalyse							
c: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ							
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten;							
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Krankheitsschübe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert) (ergänzend dargestellt)</i>					
OPERA I	54	n. e. 12 (22,2)	59	n. e. [19,0; n. e.] 22 (37,3)	0,44 [0,22; 0,91]; 0,022 ^a
OPERA II	57	n. e. 7 (12,3)	47	n. e. 11 (23,4)	0,45 [0,17; 1,15]; 0,087 ^a
Gesamt					0,44 [0,25; 0,79]; 0,004 ^b
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) ^c					
OPERA I	54	n. e. 3 (5,6)	59	n. e. 8 (13,6)	0,38 [0,10; 1,45]; 0,144 ^a
OPERA II	57	n. e. 6 (10,5)	47	n. e. 6 (12,8)	0,72 [0,23; 2,23]; 0,568 ^a
Gesamt					0,54 [0,23; 1,27]; 0,154 ^b
a: Effektmaß und 95 %-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und EDSS zu Studienbeginn; p-Wert: Log-Rank-Test					
b: Berechnung durch IPD-Metaanalyse					
c: Ereigniszeitanalysen mit Ersetzung fehlender Werte nach Ersetzungsstrategie 1 (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)					
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e. nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) ^c							
OPERA I	41	-0,05 (0,74)	0,26 (0,09)	44	0,14 (0,60)	0,26 (0,09)	0,00 [-0,22; 0,23]; 0,978
OPERA II	43	-0,03 (0,50)	0,41 (0,06)	30	-0,05 (0,66)	0,10 (0,07)	0,32 [0,15; 0,48]; < 0,001
Gesamt	Heterogenität: Q = 5,05; df = 1; p = 0,025; I ² = 80,2 % ^e						Hedges' g: 0,89 [0,41; 1,38] ^d
Schweregrad der Behinderung Timed 25-Foot Walk ^{f, g}							
OPERA I	43	-	0,96 [0,85; 1,08] ^h	45	-	1,04 [0,92; 1,19] ^h	ROM: 0,92 [0,78; 1,08]; k. A. ^j
OPERA II	45	-	0,89 [0,79; 1,01] ^h	34	-	1,12 [0,97; 1,30] ^h	ROM: 0,79 [0,66; 0,96]; k. A. ^j
Gesamt							ROM: 0,85 [0,75; 0,95]; k. A. ⁱ
Schweregrad der Behinderung 9-Hole Peg Test ^{f, g}							
OPERA I	42	-	0,93 [0,89; 0,97] ^h	47	-	0,93 [0,89; 0,97] ^h	ROM: 1,00 [0,95; 1,06]; k. A. ^j
OPERA II	48	-	0,89 [0,85; 0,94] ^h	35	-	1,00 [0,94; 1,06] ^h	ROM: 0,89 [0,83; 0,96]; k. A. ^j
Gesamt	Heterogenität: Q=6,29; df=1; p=0,012; I ² =84,1 % ^e						
Schweregrad der Behinderung PASAT ^c							
OPERA I	43	45,38 (10,87)	4,19 (1,49)	45	44,39 (12,04)	6,64 (1,58)	-2,45 [-6,29; 1,39]; 0,208
OPERA II	46	40,19 (12,12)	8,77 (1,31)	31	39,44 (12,75)	5,96 (1,59)	2,82[-1,07; 6,70]; 0,153
Gesamt							-0,12 [-2,85; 2,60]; 0,928 ⁱ
Beeinträchtigung durch Fatigue							
mFIS Gesamtscore ^f							
OPERA I	41	38,88 (20,52)	-3,13 (2,24)	45	35,79 (20,07)	-8,90 (2,44)	5,77 [0,00; 11,54]; 0,0499
OPERA II	44	39,31 (20,74)	-4,08 (2,54)	30	35,09 (19,50)	-3,22 (2,98)	-0,86 [-8,32; 6,60]; 0,819
Gesamt							2,27 [-2,36; 6,90]; 0,334 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Fatigue mFIS kognitiv ^f							
OPERA I	41	16,62 (10,15)	-0,82 (1,02)	45	15,45 (9,41)	-3,00 (1,12)	2,18 [-0,48; 4,83]; 0,106
OPERA II	44	16,17 (10,61)	-0,80 (1,23)	30	14,63 (9,06)	-0,80 (1,44)	0,00 [-3,63; 3,62]; 0,998
Gesamt							0,94 [-1,24; 3,11]; 0,396 ⁱ
Fatigue mFIS physisch ^f							
OPERA I	41	19,24 (10,06)	-2,17 (1,19)	45	17,16 (10,04)	-4,77 (1,29)	2,61 [-0,43; 5,65]; 0,092
OPERA II	44	19,61 (9,59)	-2,94 (1,20)	30	17,22 (9,70)	-2,43 (1,41)	-0,51 [-4,04; 3,01]; 0,772
Gesamt							1,06 [-1,24; 3,35]; 0,365 ⁱ
Fatigue mFIS psychosozial ^f							
OPERA I	41	3,02 (2,25)	0,08 (0,29)	45	3,18 (2,36)	-0,87 (0,32)	0,95 [0,18; 1,72]; 0,016
OPERA II	44	3,54 (2,30)	-0,35 (0,28)	30	3,24 (2,19)	-0,02 (0,34)	-0,33 [-1,16; 0,51]; 0,442
Gesamt							Heterogenität: Q = 4,88; df = 1; p = 0,027; I ² = 79,5 % ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)							
OPERA I	41	69,78 (18,69)	-1,89 (2,43)	46	70,27 (17,38)	4,17 (2,61)	-6,06 [-12,27; 0,16]; 0,056
OPERA II	44	66,56 (19,97)	7,87 (2,68)	30	73,11 (16,73)	5,52 (3,17)	2,34 [-5,66; 10,35]; 0,561
Gesamt							-1,90 [-6,81; 3,01]; 0,446 ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS ^c							
OPERA I	42	41,57 (10,19)	-0,01 (1,25)	46	44,84 (8,37)	2,40 (1,30)	-2,41 [-5,53; 0,71]; 0,128
OPERA II	47	40,99 (10,98)	2,29 (1,18)	30	44,30 (9,65)	1,07 (1,42)	1,22 [-2,30; 4,75]; 0,491
Gesamt							-0,72 [-3,07; 1,63]; 0,544 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit ^c							
OPERA I	42	64,81 (25,22)	-3,65 (3,14)	46	70,71 (24,05)	3,07 (3,32)	-6,72 [-14,48; 1,04]; 0,089
OPERA II	47	59,29 (27,33)	8,20 (2,83)	30	64,02 (28,36)	3,98 (3,48)	4,22 [-4,28; 12,72]; 0,325
Gesamt							-1,60 [-7,30; 4,11]; 0,582 ⁱ
SF-36 körperliche Rollenfunktion ^c							
OPERA I	42	56,49 (30,32)	2,40 (3,63)	46	60,38 (25,12)	7,12 (3,89)	-4,72 [-13,98; 4,54]; 0,314
OPERA II	47	50,33 (33,74)	10,15 (3,24)	30	58,83 (28,52)	8,21 (3,97)	1,94 [-7,84; 11,72]; 0,694
Gesamt							-1,52 [-8,17; 5,14]; 0,653 ⁱ
SF-36 körperliche Schmerzen ^c							
OPERA I	42	62,69 (29,63)	-1,61 (3,69)	46	66,64 (24,87)	2,67 (3,96)	-4,28 [-13,82; 5,27]; 0,375
OPERA II	47	62,09 (25,81)	3,55 (3,32)	30	69,76 (24,43)	-1,03 (4,08)	4,58 [-5,59; 14,75]; 0,372
Gesamt							0,67 [-6,26; 7,60]; 0,849 ⁱ
SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^c							
OPERA I	42	47,81 (20,94)	6,03 (2,62)	46	50,36 (19,11)	8,48 (2,80)	-2,44 [-9,15; 4,26]; 0,471
OPERA II	47	51,34 (22,72)	8,72 (2,47)	30	55,13 (17,86)	3,55 (3,05)	5,17 [-2,43; 12,78]; 0,180
Gesamt							0,84 [-4,13; 5,81]; 0,739 ⁱ
SF-36 MCS ^c							
OPERA I	42	44,67 (12,34)	2,89 (1,59)	46	41,31 (11,30)	2,79 (1,72)	0,10 [-4,10; 4,30]; 0,962
OPERA II	47	42,43 (14,01)	5,67 (1,38)	30	42,48 (11,86)	2,85 (1,73)	2,82 [-1,44; 7,08]; 0,191
Gesamt							1,82 [-1,10; 4,74]; 0,220 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
SF-36 Vitalität ^c							
OPERA I	42	47,00 (23,10)	2,10 (2,84)	46	43,30 (21,35)	10,18 (3,12)	-8,08 [-15,54; -0,63]; 0,034
OPERA II	47	44,64 (25,41)	10,29 (2,84)	30	46,88 (21,15)	4,00 (3,53)	6,29 [-2,43; 15,01]; 0,155
Gesamt	Heterogenität: Q = 6,03; df = 1; p = 0,014; I ² = 83,4 % ^e						
SF-36 soziale Funktionsfähigkeit ^c							
OPERA I	42	66,59 (28,94)	4,31 (3,52)	46	66,52 (25,13)	5,08 (3,82)	-0,77 [-9,89; 8,36]; 0,868
OPERA II	47	60,27 (28,42)	7,14 (3,76)	30	64,95 (25,09)	3,62 (4,67)	3,52 [-8,05; 15,09]; 0,546
Gesamt	1,95 [-5,21; 9,10]; 0,592 ⁱ						
SF-36 emotionale Rollenfunktion ^c							
OPERA I	42	71,96 (27,27)	1,81 (3,34)	46	67,71 (25,72)	2,42 (3,61)	-0,61 [-9,33; 8,10]; 0,889
OPERA II	47	66,37 (31,50)	8,82 (3,09)	30	68,48 (26,52)	7,30 (3,85)	1,52 [-7,95; 11,00]; 0,749
Gesamt	1,17 [-5,16; 7,51]; 0,715 ⁱ						
SF-36 psychisches Wohlbefinden ^c							
OPERA I	42	66,35 (20,80)	5,64 (2,71)	46	62,23 (19,68)	4,12 (2,96)	1,52 [-5,66; 8,70]; 0,675
OPERA II	47	62,95 (23,58)	11,49 (2,29)	30	63,04 (21,28)	4,15 (2,87)	7,34 [0,27; 14,41]; 0,042
Gesamt	4,38 [-0,52; 9,29]; 0,080 ⁱ						

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)
(Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effektschätzer, KI und p-Wert aus ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn</p> <p>c: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Ocrelizumab</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>f: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Ocrelizumab</p> <p>g: Vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert als Zielvariable.</p> <p>h: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI</p> <p>i: Berechnung durch IPD-Metaanalyse</p> <p>j: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROM: ratio of means; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis der verfügbaren Daten ist – wie in Abschnitt 2.4.2.2 dargestellt – reduziert. Daher können für die Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für alle Endpunkte die Aussagesicherheit auf Beleg einstuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich sowohl im Ocrelizumab-Arm als auch im IFN- β -1a-Arm der OPERA-Studien jeweils insgesamt ein Ereignis. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Für den Endpunkt Krankheitsschübe wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a. Somit ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die ergänzend dargestellten Operationalisierungen Krankheitsschübe nach Schweregrad (mittelschwer / schwer bzw. schwer) und die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigen jeweils weniger Krankheitsschübe im Ocrelizumab-Arm als IFN- β -1a-Arm der OPERA-Studien.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression wird die Zeit bis zur 1. Behinderungsprogression herangezogen. Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung erfasst über den MSFC-z-Score wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 96 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU. Dieser bewertet diesen Endpunkt unter dem Endpunkt Fortschreiten der Behinderung und zieht zur Bewertung Responderanalysen zum MSFC-z-Score sowie der MSFC-Subskalen heran, leitet basierend auf diesen Analysen jedoch keinen Zusatznutzen ab.

Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)

Für die Beeinträchtigung durch Fatigue erhoben anhand der mFIS wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 96 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU. Dieser zieht zur Bewertung des mFIS Responderanalysen heran und leitet keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand erfasst über die VAS des EQ-5D wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 96 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der für seine Bewertung jedoch Responderanalysen heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 werden der PCS und MCS getrennt betrachtet. Berücksichtigt wird dabei jeweils die Mittelwertdifferenz von Studienbeginn zu Woche 96 aus der Kovarianzanalyse. In der Metaanalyse zeigt sich für beide Summenscores jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der jedoch für diesen Endpunkt Responderanalysen betrachtet.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht für beide Endpunkte der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Grippeähnliche Erkrankung

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Reaktion an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Depression

Für den Endpunkt Depression liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Der pU bewertet den Endpunkt Depression im Kontext der Nebenwirkungen nicht.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt für die relevante Teilpopulation – vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten – lediglich für Endpunkte zu Nebenwirkungen Analysen von Subgruppen vor. Für die übrigen Endpunkte liegen im Dossier des pU nur Subgruppenauswertungen auf Basis der Gesamtpopulationen der Studien OPERA I und II vor. Diese können jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht herangezogen werden.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und Nebenwirkungen

Der pU präsentiert im Dossier keine Informationen, die eine Einschätzung der Schweregradkategorie für die in die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte zur

relevanten Teilpopulation erlauben. Die relevanten Endpunkte Krankheitsschübe, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen bzw. Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD bzw. jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0–1,8 % vs. 0–2,2 % RR: 0,81 [0,05; 12,55]; p = 0,878	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe		
jährliche Schubrate	Rate: 0,07–0,20 vs. 0,25–0,47 ^c Rate Ratio: 0,36 [0,20; 0,65]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
bestätigte Behinderungsprogression		
Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,23; 1,27]; p = 0,154	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung		
MSFC-z-Score	heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Fatigue		
mFIS	–4,08 bis –3,13 vs. –8,90 bis –3,22 ^c MD: 2,27 [–2,36; 6,90]; p = 0,334	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	–1,89 bis 7,87 vs. 4,17 bis 5,52 ^c MD: –1,90 [–6,81; 3,01]; p = 0,446	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
PCS	–0,01 bis 2,29 vs. 1,07 bis 2,40 ^c MD: –0,72 [–3,07; 1,63]; p = 0,544	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MCS	2,89–5,67 vs. 2,79–2,85 ^c MD: 1,82 [–1,10; 4,74]; p = 0,220	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD bzw. jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	7,0–7,5 % vs. 8,7–10,2 % RR: 0,77 [0,32; 1,88]; p = 0,568	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,8–3,8 % vs. 2,2–6,8 % RR: 0,61 [0,15; 2,50]; p = 0,496	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
grippeähnliche Erkrankung	1,8–3,8 % vs. 15,2–23,7 % RR: 0,14 [0,04; 0,46]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Reaktion an der Injektionsstelle	0 % vs. 4,3–5,1 % RR: 0,16 [0,02; 1,32]; p = 0,089	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	38,6–43,4 % vs. 10,2–10,9 % RR: 3,94 [2,15; 7,20]; p < 0,001 RR: 0,25 [0,14; 0,47] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66,7–73,6 % vs. 55,9–58,7 % RR: 1,23 [1,00; 1,52]; p = 0,047 RR: 0,81 [0,66; 1,00]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^f
Depression	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).

c: minimale und maximale Änderung zu Woche 96 bzw. jährliche Rate pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien

d: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers sinnvoll

e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

f: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.

IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; RR: relatives Risiko; SF 36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsschübe: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifisches UE (grippeähnliche Erkrankung): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifisches UE (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
IFN-β: Interferon-beta; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich 2 positive und 1 negativer Effekt für Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen mit jeweils beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-β 1a.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Liste der zu Fragestellung 2 eingeschlossenen Studien entspricht der zu Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.4).

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ocrelizumab (Stand zum 18.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Ocrelizumab (letzte Suche am 14.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ocrelizumab (letzte Suche am 14.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ocrelizumab (letzte Suche am 29.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten mit früher PPMS wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 29: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
WA25046 (ORATORIO ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 30 und Tabelle 31 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ORATORIO	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit früher PPMS, EDSS 3,0–6,5, Krankheitsdauer seit Beginn der MS-Symptome: < 15 Jahre, wenn EDSS > 5,0 und < 10 Jahre, wenn EDSS ≥ 5,0	Ocrelizumab + BSC (N = 488) Placebo + BSC (N = 244)	Screening: 4–8 Wochen Behandlung: mindestens 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 bestätigten Fällen einer Behinderungsprogression ▪ optionale Exten- sionsphase (nicht verblindet) von maximal 4 Jahren ^b Nachbeobachtung: mindestens 48 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, auch bei Teilnahme an Exten- sionsphase	182 Studienzentren in 29 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Australien und Asien. Studienstart: 03.03.2011 Datenschnitt: 24.07.2015	primär: Fortschreiten der Behinderung sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die optionale Extensionsphase hat zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht angefangen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: multiple Sklerose; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
ORATORIO	<p>Ocrelizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 600 mg i. v. alle 24 Wochen appliziert als jeweils 2-mal 300 mg im Abstand von 2 Wochen <p>keine Dosisanpassung vorgesehen, Therapieunterbrechung war erlaubt</p> <p>Prämedikation 100 mg Methylprednisolon i. v. oder ein äquivalentes Kortikosteroid (z. B. Dexamethason) ca. 30 Minuten vor der Infusion</p> <p>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche experimentelle Behandlung innerhalb von 24 Wochen vor Screeningvisite ▪ immunmodulierende Therapie innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung ▪ Lebendvakzine innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung ▪ Vorbehandlung mit Immunsuppressiva oder systemischen Kortikosteroiden (innerhalb von 4 Wochen vor Screening) ▪ andere MS-Therapeutika oder B-Zell gerichtete Therapien ▪ Gabe von Lymphozytentransport modulierenden Wirkstoffen (z. B. Natalizumab, Fingolimod) ▪ nach Therapieabbruch solange B-Zellzahlen reduziert: jegliche Gabe von Immunsuppressiva, Lymphozyten depletierende oder Lymphozytentransport modulierende Wirkstoffe <p>erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgetika oder Antipyretika ▪ Antihistamine ▪ systemische Kortikosteroide zur Behandlung eines Krankheitsschubs ▪ Therapien zur Symptomkontrolle 	<p>Placebo für Ocrelizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 24 Wochen appliziert i. v. jeweils 2-mal im Abstand von 2 Wochen <p>keine Dosisanpassung vorgesehen, Therapieunterbrechung war erlaubt</p>
<p>BSC: Best supportive Care; i. v.: intravenös; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Beschreibung des Studiendesigns

Bei der ORATORIO-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, die weltweit in 29 Ländern durchgeführt wurde. In der Studie wurde Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit früher PPMS untersucht.

Eingeschlossen wurden Erwachsene (18 bis 55 Jahre) mit einer PPMS entsprechend den McDonald-Kriterien von 2005 und einem EDSS-Wert von 3 bis 6,5 Punkten [11]. Die Gesamtdauer der Erkrankung durfte zu Studienbeginn nicht ≥ 15 Jahre (für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von > 5) bzw. ≥ 10 Jahre (für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von ≤ 5) betragen.

In der Studie wurden 732 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 den Studienarmen Ocrelizumab (N = 488) und Placebo (N = 244) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung

erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region (USA vs. andere) und Alter (≤ 45 Jahre vs. > 45 Jahre).

Die Behandlung mit Ocrelizumab bzw. Placebo erfolgte nach dem in Tabelle 31 dargestellten Schema. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich BSC. Die Fachinformation von Ocrelizumab sieht eine Dosierung von 600 mg Ocrelizumab als intravenöse (i. v.) Infusion alle 6 Monate vor [4]. Dabei soll die initiale Dosierung in 2 Infusionen zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen erfolgen. Die Dosierung in der ORATORIO-Studie weicht bezüglich der Dosierung der Folgeinjektionen von der Fachinformation ab. In der ORATORIO-Studie erhielten die Patientinnen und Patienten alle 6 Monate 2 Infusionen zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen. Gemäß des European public Assessment Report (EPAR) der EMA zu Ocrelizumab hat dieses veränderte Dosierungsschema allerdings keine Folgen auf die Wirkung von Ocrelizumab [12]. Es wird daher davon ausgegangen, dass diese Abweichung in der Dosierung von Ocrelizumab keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Die vom G-BA vorgegebene zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurde in der ORATORIO-Studie adäquat umgesetzt. Gemäß Studienprotokoll waren die Studienärzte angehalten Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien (medikamentös als auch nicht medikamentös) zur Linderung von Symptomen zu behandeln. Die Dokumentation der Begleitmedikation im Studienbericht bestätigt, dass die Versorgung mit einer BSC erfolgte und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war.

Die Behandlungsdauer dauerte mindestens 120 Wochen nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten vorausgesetzt, es lagen zu diesem Zeitpunkt 253 bestätigte Fälle einer bestätigten Behinderungsprogression (primärer Endpunkt) vor. Falls dies nicht der Fall war, wurde die Behandlung solange fortgesetzt bis die benötigte Fallzahl erreicht wurde. Danach konnten Patientinnen und Patienten freiwillig an einer offenen Extensionsphase für maximal 4 Jahre teilnehmen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindesten 48 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase. Die vorliegende Bewertung basiert nur auf Daten aus der Behandlungs- sowie Nachbeobachtungsphase.

Der primäre Endpunkt der Studie war die (nach 12 Wochen) bestätigte Behinderungsprogression. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen.

Beschreibung der Studienpopulation

Tabelle 32 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie	Ocrelizumab + BSC	Placebo + BSC
Charakteristika		
Kategorie		
ORATORIO	N ^a = 488	N ^a = 244
Alter [Jahre], MW (SD)	44,7 (7,9)	44,4 (8,3)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	51 / 49
Ethnie, n (%)		
weiß	454 (93,0)	235 (96,3)
andere	32 (6,6 ^c)	9 (3,7 ^c)
unbekannt	2 (0,4)	0
EDSS zu Studienbeginn, MW (SD)	4,7 (1,2)	4,7 (1,2)
Gd-anreichernde T1-Läsionen, n (%)		
0	351 (73)	183 (75)
> 0	133 (27)	60(25)
T2-Läsionen, n (%)		
0–5	50 (10)	29 (12)
6–9	11 (2)	6 (3)
> 9	425 (87)	208 (86)
Vorbehandlung mit MS modifizierender Therapie, n (%)		
ja	55 (11)	30 (12)
nein	433 (89)	214 (88)
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahren], MW (SD)	6,7 (4,0)	6,1 (3,6)
Zeit seit PPMS Diagnose [Jahren], MW (SD)	2,9 (3,2)	2,8 (3,3)
Therapieabbruch, n (%)	101 (21 ^c)	82 (34 ^c)
Studienabbruch, n (%)	64 (13) ^c	48 (20) ^c
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: setzt sich zusammen aus den Ethnien uramerikanisch, schwarz / afroamerikanisch und andere Ethnien		
c: eigene Berechnung		
BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PPMS; primär progrediente multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der ORATORIO-Studie sind ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 45 Jahre alt, zu etwa der Hälfte weiblich und zu ca. 95 % weiß. Der EDSS-Wert zu Studienbeginn lag im Mittel bei 4,7 und fast 90 % der Patientinnen und Patienten hatte noch keine krankheitsmodifizierende Vortherapie erhalten. Wie bereits zu den Einschlusskriterien beschrieben, schließt die Studie Patientinnen und Patienten mit früher PPMS ein, dies spiegelt sich auch in den Patientencharakteristika wider. So zeigen die Patientinnen und Patienten eine Gesamt-

krankheitsdauer von im Mittel etwa 6 Jahren. Die Diagnose der PPMS lag im Mittel knapp 3 Jahre zurück.

Es brachen mehr Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm (34 %) der Studie die Therapie ab, als im Ocrelizumab + BSC-Arm (21 %). Hauptgrund für einen Therapieabbruch im Placebo + BSC-Arm war die fehlende Wirksamkeit (11,1 %) oder der Rückzug der Einverständniserklärung (8,6 %). Gründe für den Therapieabbruch im Ocrelizumab + BSC-Arm war ebenfalls fehlende Wirksamkeit (4,3 %) oder der Rückzug der Einverständniserklärung (4,5 %). Der Rückzug der Einverständniserklärung war begründet durch fehlende Wirksamkeit, Krankheitsprogression, persönliche Gründe, Wunsch nach anderer Therapie, Umzug oder Kinderwunsch. Der Anteil an Studienabbrechern lag im Placebo + BSC-Arm (20 %) ebenfalls höher als im Ocrelizumab + BSC-Arm (13 %) der Studie.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 33 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ORATORIO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die ORATORIO-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

- Schweregrad der Behinderung (MSFC basiert)
- Beeinträchtigung durch Fatigue gemessen über die mFIS
- Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des SF-36
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - Depression
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 34 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE, PT)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Depression (UE, PT)
ORATORIO	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Für die relevante Operationalisierung liegen keine verwertbaren Daten vor; zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 35 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie	Studienbene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Behinderungsprogression (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE, PT)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Depression (UE, PT)
ORATORIO	N	N	N	H ^a	– ^b	– ^b	– ^b	N	N	N	N	N
<p>a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), sowie großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>b: Da der Anteil der in der jeweiligen relevanten Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; H: hoch; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

Mit Ausnahme des Endpunkts Schweregrad der Behinderung wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) liegen keine verwertbaren Daten vor, da für die relevanten Analysen der Anteil an nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten bei > 30 % liegt.

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC) berücksichtigt der pU in den relevanten Auswertungen > 10 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht bzw.

dieser Anteil unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen um > 5 Prozentpunkte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingeschätzt.

Der pU stuft abweichend das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig ein. Den Endpunkt Schweregrad der Behinderung behandelt der pU im Modul 4 B unter dem Endpunkt Fortschreiten der Behinderung, für den er das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 36, Tabelle 37 und Tabelle 38 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ocrelizumab + BSC mit BSC bei Patientinnen und Patienten mit früher PPMS zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression befindet sich in Anhang C.1. Die Auflistung häufiger UEs befindet sich in Anhang C.2.

Das Peto Odds Ratio (POR) bietet in bestimmten Situationen (siehe Abschnitt 2.7.2.2) eine gute Approximation des relativen Risikos (RR). Daher wird in diesen Situationen das POR als Schätzer für das RR berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 36: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab + BSC		Placebo + BSC		Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ORATORIO					
Mortalität					
Gesamtmortalität (27.07.2015)	486	4 (0,8)	239	1 (0,4)	POR: 1,80 [0,28; 11,70] ^a ; 0,618 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	486	462 (95,1)	239	215 (90,0)	-
SUEs	486	99 (20,4)	239	53 (22,2)	0,92 [0,68; 1,23]; 0,618 ^b
Abbruch wegen UEs	486	20 (4,1)	239	8 (3,3)	1,23 [0,55; 2,75]; 0,735 ^b
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	486	194 (39,9)	239	61 (25,5)	1,56 [1,23; 1,99]; < 0,001 ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	486	339 (69,8)	239	162 (67,8)	1,03 [0,93; 1,14] ^a ; 0,625 ^b
Depression	486	37 (7,6)	239	30 (12,6)	0,61 [0,38; 0,96]; 0,033 ^b
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BCS vs. Placebo + BCS (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab + BSC		Placebo + BSC		Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ORATORIO					
Morbidity					
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)					
Ersetzungsstrategie 1 ^c	487	n. e. 128 (26,3)	244	n. e. 71 (29,1)	0,82 [0,62; 1,10]; 0,188
Ersetzungsstrategie 2 ^d	487	n. e. 144 (29,6)	244	n. e. 87 (35,7)	0,75 [0,58; 0,98]; 0,037
<p>a: HR, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und Alter b: p-Wert: Log-Rank-Test c: Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung der Behinderungsprogression fehlte, wurden am Tag des Therapieabbruchs als nicht bestätigt progredient gewertet. Im Dossier des pU wird diese Ersetzungsstrategie als „ohne Imputation“ bezeichnet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). d: Für Patientinnen und Patienten, die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung einer Behinderungsprogression nach 24 Wochen hatten, wurde am Tag des Therapieabbruchs eine bestätigte EDSS-Progression imputiert. Im Dossier des pU wird diese Ersetzungsstrategie als „mit Imputation“ bezeichnet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 38: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BCS vs. Placebo + BCS (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab + BSC			Placebo + BSC			Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 120 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 120 MW (SE)	
ORATORIO							
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) ^b	383	0,00 (0,73)	-0,13 (0,04)	170	0,02 (0,67)	-0,21 (0,06)	0,09 [-0,05; 0,22]; 0,217 ^c
Schweregrad der Behinderung Timed 25-Foot Walk ^{d, e}	397	-	1,31 [1,20; 1,42] ^f	174	-	1,39 [1,24; 1,56] ^f	0,94 [0,84; 1,05] k. A. ^g
Schweregrad der Behinderung 9-Hole Peg Test ^{d, e}	400	-	1,04 [1,01; 1,07] ^f	172	-	1,08 [1,04; 1,13] ^f	0,96 [0,92; 1,00] k. A. ^g
Schweregrad der Behinderung PASAT ^b	386	40,84 (13,92)	4,74 (0,49)	172	40,07 (14,06)	4,72 (0,66)	0,02 [-1,45; 1,49] 0,979 ^c
Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)	keine verwertbaren Daten ^h						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^h						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36	keine verwertbaren Daten ^h						
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>d: negative Veränderung zeigt eine Verbesserung an</p> <p>e: vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert</p> <p>f: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI</p> <p>g: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte</p> <p>h: Da der Anteil der in der jeweiligen relevanten Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt und für alle übrigen die

Endpunkte jeweils maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Im Ocrelizumab + BSC-Arm der Studie traten 4 Todesfälle auf und im BSC-Arm 1 Todesfall. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Der Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression erfasst die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der 1. klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 24 Wochen bestätigt wurde. Für Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine initiale Progression, aber keine Bestätigung der Progression vorlag (N = 16 [3,3 %] im Ocrelizumab + BSC-Arm und N = 16 [6,6 %] im BSC-Arm), benutzt der pU 2 Ersetzungsstrategien, um fehlende Werte zur Bestätigung zu ersetzen. Bei Ersetzungsstrategie 1 wurden Patientinnen und Patienten, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung einer Behinderungsprogression fehlte, als nicht bestätigt progredient gewertet. Bei Ersetzungsstrategie 2 hingegen werden diese Patientinnen und Patienten am Tag des Therapieabbruchs als bestätigt progredient gewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Keine der beiden Ersetzungsstrategien ist in der vorliegenden Situation der anderen uneingeschränkt vorzuziehen. Deshalb werden für die vorliegende Fragestellung die Ergebnisse beider Analysen dargestellt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

In der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1 zeigt sich für den Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse mit Ersetzungsstrategie 2 zeigt hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Die Ergebnisse sind somit nicht robust.

Um die Ergebnisse der Behinderungsprogression anhand der EDSS besser einschätzen zu können, werden zusätzlich – wie auch von der EMA empfohlen [13] – die Ergebnisse zum Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) betrachtet.

Weder die für die vorliegende Bewertung herangezogene Änderung der Mittelwertdifferenz (siehe folgenden Abschnitt), noch die vom pU im Dossier betrachtete Responderanalyse zum MSFC-z-Score zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis und unterstützt damit das Ergebnis der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1. Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt

Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht für seine Bewertung Analysen „mit Imputation“ (Ersetzungsstrategie 2) heran und leitet daraus einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab.

Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (erfasst über den MSFC-z-Score) wird die Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse von Studienbeginn zu Woche 120 betrachtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der seine Bewertung auf Responderanalysen basiert und diesen Endpunkt unter dem Endpunkt Fortschreiten der Behinderung betrachtet.

Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Fatigue wird die Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse von Studienbeginn zu Woche 120 betrachtet. In dieser Analyse wurden jedoch > 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt. Es liegen somit für die relevante Analyse keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht für seine Bewertung Responderanalysen heran und leitet daraus einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn zu Woche 120 betrachtet. Zu dieser Analyse wurden jedoch > 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt. Es liegen somit für die relevante Operationalisierung keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht für seine Bewertung Responderanalysen heran und leitet daraus ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 wird die Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse von Studienbeginn zu Woche 120 betrachtet. Zu dieser Analyse wurden jedoch > 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht

berücksichtigt. Es liegen somit für die relevante Analyse keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht für seine Bewertung Responderanalysen heran und leitet daraus ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Depression

Für den Endpunkt Depression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Ausmaß für den Endpunkt Depression aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Depression kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt einer anderen Schweregradkategorie zuordnet und einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (≤ 45 vs. > 45 Jahre)
- EDSS zu Baseline ($\leq 5,5$ vs. $> 5,5$)
- Region (EU / Schweiz / Norwegen vs. andere)
- vorherige MS-Therapie (ja vs. nein)

Mit Ausnahme des Merkmals Region, waren alle Subgruppenmerkmale prädefiniert. Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 39).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Depression

Der Schweregrad für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Depression wurden anhand der in der ORATORIO-Studie beobachteten Anteile an SUEs

Ereignissen zu den jeweiligen Endpunkten beurteilt. Im Ocrelizumab-Arm machten SUEs 2,6 % der UEs zum Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion aus. Im Vergleichsarm haben SUEs gar nicht zu diesem Endpunkt beigetragen. Zum Endpunkt Depression wurden keine SUEs detektiert.

Beide Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 39: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab + BSC vs. BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,8 % vs. 0,4 % POR: 1,80 [0,28; 11,70]; p = 0,618	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
bestätigte Behinderungsprogression		geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Ersetzungsstrategie 1	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,82 [0,62; 1,10]; p = 0,188	
Ersetzungsstrategie 2	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,58; 0,98]; p = 0,037	
Schweregrad der Behinderung		
MSFC-z-Score	-0,13 vs. -0,21 ^d MD: 0,09 [-0,05; 0,22]; p = 0,217	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Fatigue		
mFIS	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocrelizumab + BSC vs. BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	20,4 % vs. 22,2 % RR: 0,92 [0,68; 1,23]; p = 0,618	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,1 % vs. 3,3 % RR: 1,23 [0,55; 2,75]; p = 0,735	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	39,9 % vs. 25,5 % RR: 1,56 [1,23; 1,99]; p < 0,001 RR: 0,64 [0,50; 0,81] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69,8 % vs. 67,8 % RR: 1,03 [0,93; 1,14]; p = 0,625	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Depression	7,6 % vs. 12,6 % RR: 0,61 [0,38; 0,96]; p = 0,033	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^f
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: Imputierte und nicht imputierte Auswertungen werden bei der Ableitung des Ausmaßes gemeinsam berücksichtigt. d: Änderung von Studienbeginn zu Woche 120 e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; POR: Peto Odds Ratio; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SF-36: Health Survey Short Form 36; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 40 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 40: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none">▪ spezifisches UE (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für die Endpunkte mFIS, EQ-5D VAS und SF-36 liegen für die relevanten Analysen keine verwertbaren Daten vor.	
BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; SF-36: Health Survey Short Form 36; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala;	

In der Gesamtschau ergibt sich ein negativer Effekt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ocrelizumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der insgesamt einen Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen ableitet.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

ORATORIO

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 07.05.2017 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020338-25/results>.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 30.01.2018 [Zugriff: 13.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-098-10>.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020338-25.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis: study WA25046; primary clinical study report; report no. 1062036 [unveröffentlicht]. 2016.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis: study WA25046; primary clinical study report; report no. 1062036; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Hoffmann-La Roche. A study of ocrelizumab in participants with primary progressive multiple sclerosis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.12.2017 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194570>.

Hoffmann-La Roche. A study of ocrelizumab in participants with primary progressive multiple sclerosis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.12.2017 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194570>.

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 2017; 376(3): 209-220.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 41 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 41: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Alter < 40 Jahre: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen Alter ≥ 40 Jahre: Jahre: Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care ^c	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.

c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für therapienaive und vorbehandelte nicht hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) und für vorbehandelte hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) jeweils einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS leitet der pU einen Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Die sich für die vorliegende Nutzenbewertung aus den Vorgaben des G-BA ergebenden relevanten Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Der pU schließt sich sowohl für therapienaive und vorbehandelte nicht hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) als auch für vorbehandelte hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) dem G-BA an, jedoch konkretisiert er an dieser Stelle seine Auswahl noch nicht.

Für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS (Fragestellung 3) benennt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für alle 3 Fragestellungen folgt der pU somit den Vorgaben des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU bearbeitet in Modul 4 A des Dossiers die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Ocrelizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver RMS im Vergleich zu IFN- β 1a. Dazu untersucht der pU zu diesem Anwendungsgebiet 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patientinnen und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

In Modul 4 B des Dossiers bearbeitet der pU die 3. Fragestellung nach den Zusatznutzen von Ocrelizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit früher PPMS im Vergleich zu BSC.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Die vom pU in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.2) angeführten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp sowie Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich für die Fragestellungen 1 und 2 in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und für die Fragestellung 3 in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich für die Fragestellungen 1 und 2 in Modul 4 A und für die Fragestellung 3 in Modul 4 B (jeweils in Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesen Abschnitten die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die Vorgaben der Verfahrensordnung und die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Darstellung von Design und Methodik zu den Studien OPERA I und OPERA II (Fragestellungen 1 und 2) sowie zur ORATORIO-Studie (Fragestellung 3) gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 A eine Reihe von Merkmalen zur Charakterisierung der Gesamtpopulation der eingeschlossenen OPERA-Studien. Diese Merkmale sind weitgehend ausreichend. Es fehlen jedoch Angaben zu Studien- sowie Therapieabbrüchen und Beobachtungszeiten. Überdies fehlen vollständige Angaben zur Demografie, Krankheitsbeschreibung und Vortherapien zu den jeweils für Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen.

Die Merkmale zur Beschreibung der Studienpopulation zur ORATORIO-Studie (Fragestellung 3) sind hinreichend. Wie zu Fragestellungen 1 und 2 fehlen auch hier im Dossier des pU Angaben zu Studien- und Therapieabbrüchen.

Endpunkte

Der pU beschreibt jeweils in Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 A und Moduls 4 B die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum diese als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich für beide Anwendungsgebiete in Modul 4A bzw. Modul 4B (jeweils in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für binäre Endpunkte, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung des relativen Risikos (RR) und das zugehörige Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt. Das POR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [14] wurde das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

Metaanalysen

Für die Fragestellungen 1 und 2 beschreibt der pU in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Metaanalysen basierend auf individuellen Patientendaten (IPDs) und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt.

Für die Wahl einer IPD-metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien vergleicht der pU die Ergebnisse für den primären Endpunkt jeweils unter Berücksichtigung des Faktors Studie als festem, sowie als zufälligem Effekt. Aufgrund vergleichbarer Ergebnisse bei diesem Endpunkt, stellt er auch für alle anderen Endpunkte lediglich die metaanalytische Zusammenfassung mit dem Faktor Studie als festem Effekt dar. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da den beiden relevanten Studien ein identischer Prüfplan zugrunde liegt, sie im gleichen Zeitraum und in denselben Regionen durchgeführt wurden und in den

Studienprotokollen, sowie dem statistischen Analyseplan eine Metaanalyse auf Basis der patientenindividuellen Daten der beiden Studien präspezifiziert war, ist die Verwendung einer IPD-Metaanalyse mit festem Effekt angemessen.

Der vom pU dargestellten Methodik zur Bewertung der Heterogenität wird gefolgt. Da diese Bewertung jedoch nicht für alle eingeschlossenen Endpunkte vorliegt, werden die vorliegenden Daten durch eigene Berechnungen mittels Q-Test ergänzt. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird jedoch abweichend vom pU auf eine gemeinsame Effektschätzung verzichtet und die Ergebnisse der beiden Studien werden qualitativ betrachtet.

Für die Fragestellung 3 wurde im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert. Der pU verzichtet daher auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält für die Fragestellungen 1 und 2 in Modul 4 A und für die Fragestellung 3 in Modul 4 B (jeweils Abschnitt 4.2.5.4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält für die Fragestellungen 1 und 2 in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2 und 4.2.5.3) und für die Fragestellung 3 in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.2) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienlisten des pU unvollständig sind.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RMS (Fragestellungen 1 und 2) umfasst die Studien OPERA I und OPERA II. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit früher PPMS (Fragestellung 3) schließt der pU die ORATORIO-Studie ein.

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab geeignet und werden für die jeweiligen Fragestellungen eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Für Fragestellungen 1 und 2 schließt der pU die OPERA-Studien und für Fragestellung 3 die ORATORIO-Studie ein. Für alle 3 Studien ist das Studiendesign im Dossier nachvollziehbar beschrieben.

Population

Fragestellungen 1 und 2

In die OPERA-Studien wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktiver und hochaktiver RMS eingeschlossen. Wie in Abschnitt 2.3.1.1 beschrieben, bildet der pU die für Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen anhand der Kriterien „hohe Krankheitsaktivität“ und „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie“. Der Verwendung sowie der Definitionen der verwendeten Kriterien wird gefolgt.

Fragestellung 3

In die ORATORIO-Studie wurden sowohl vorbehandelte als auch therapienaive Patientinnen und Patienten mit PPMS eingeschlossen. Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien zeigt die Patientenpopulation der ORATORIO-Studie ein für dieses Indikationsgebiet vergleichbar geringeres Durchschnittsalter, sowie Krankheitsdauer [12,15]. Die ORATORIO-Studie untersucht daher nur Patientinnen und Patienten mit früher PPMS.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU schätzt die Ergebnisse der vom ihm eingeschlossenen Studien als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ein.

Für Fragestellungen 1 und 2 begründet er seine Einschätzung damit, dass die Studienpopulationen hinsichtlich der Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere vergleichbar seien mit Patientinnen und Patienten der deutschen Registerdatenbank NeuroTransData (NTD) [16].

Für Fragestellung 3 vergleicht der pU die Studienpopulation der ORATORIO-Studie mit Registerdaten des deutschen MS-Registers [17]. Dabei zeige sich, dass die Studienpopulation der ORATORIO-Studie im Vergleich zur Registerpopulation jünger und weniger durch MS (erfasst über die EDSS) beeinträchtigt sei.

Weitere Informationen zu Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Für die Fragestellungen 1 und 2 befinden sich die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Für die Fragestellung 3 befinden sich die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Fragestellung 1 und 2

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien OPERA I und OPERA II vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird für Fragestellung 1 und 2 gefolgt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitsschübe und Behinderungsprogression (EDSS) für die Fragestellungen 1 und 2, sowie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, grippe-ähnliche Erkrankung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektion und parasitäre Erkrankungen für beide Fragestellungen und Depression für Fragestellung 1) ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC), Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ berücksichtigt der pU nicht, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten gar nicht eingegangen sind (> 10 %) bzw. dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte) ist. Darüber hinaus stellt der pU für diese Endpunkte nicht die Ergebnisse des primär geplanten MMRM dar, sondern gibt die Effektschätzung aus einer adjustierten Kovarianzanalyse an. Aus diesem Grund kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte für beide Fragestellungen als hoch eingestuft.

Fragestellung 3

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie ORATORIO vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Gesamtmortalität und Behinderungsprogression (EDSS) sowie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, Reaktion an der Injektionsstelle, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression) ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC), Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten (> 30 %) sind die Ergebnisse zu den Endpunkten Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Es entfällt eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC) berücksichtigt der pU unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht, dass in die Auswertungen für den Endpunkt relevante Anteile von Patienten gar nicht eingegangen sind (> 10 %) bzw. dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte) ist. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B und Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität (Todesfälle): eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtmortalität ist patientenrelevant. Todesfälle wurden operationalisiert als UE, die zum Tode führten (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 5). Darüber hinaus gab es weder in den OPERA-Studien noch in der ORATORIO-Studie weitere Todesfälle. Die Daten zu diesem Endpunkt werden in den OPERA-Studien (Fragestellungen 1 und 2) als auch in der ORATORIO-Studie (Fragestellung 3) mindestens für 48 Woche nach letzter Dosis erhoben.

Morbidität

Der Endpunkt Krankheitsschübe wie auch der Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression wird maßgeblich über die EDSS erhoben. Die EDSS ist ein Instrument, mit dem der Prüfarzt

die Ausprägung der Behinderung anhand einer Ordinalskala von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod durch MS) erfasst [18]. Die EDSS berücksichtigt 7 funktionelle Systeme des Nervensystems: visuelle, motorische, koordinative, sensible, kognitive Funktionen, Hirnstammfunktion sowie Blasenfunktion. Aufgrund bekannter Limitierungen des Instruments hinsichtlich Intra- und Interobserver-Reliabilität empfiehlt die EMA geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die Auswirkungen dieser Limitierung zu minimieren [13]. Diese wurden in den Protokollen der OPERA-Studien und ORATORIO-Studie entsprechend berücksichtigt.

- Krankheitsschub

Ein Krankheitsschub wurde in den OPERA-Studien definiert als Neuauftreten oder Verschlechterung eines Symptoms, das der MS zugeordnet werden kann und für mehr als 24 Stunden anhält. Diese Verschlechterung muss zu einem Anstieg des Gesamtscores der EDSS um einen ½ Punkt oder um 2 Punkte in einem spezifischen funktionellen System der EDSS oder einem Anstieg um 1 Punkt in mindestens 2 spezifischen funktionellen Systemen führen.

Der pU legt in Modul 4 A zum Endpunkt Krankheitsschübe mehrere Operationalisierungen vor.

- jährliche Schubrate: eingeschlossen

Die jährliche Schubrate wird als primäre Operationalisierung berücksichtigt, da diese in den OPERA-Studien als primärer Endpunkt prädefiniert war und das Ziel der Therapie ist, die Anzahl der Schübe zu reduzieren.

- Zeit bis zum Auftreten des 1. Schubes: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Die Operationalisierung Zeit bis zum Auftreten des 1. Schubes erlaubt keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe und ist zudem von der jährlichen Schubrate abhängig. Diese Operationalisierung wird daher ergänzend dargestellt.

- Anteil Patientinnen und Patienten ohne Schub: nicht eingeschlossen

Die Operationalisierung Patientinnen und Patienten ohne Schub wird nicht eingeschlossen, da die komplementäre Information (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Krankheitsschub) bereits in den Auswertungen der Ereigniszeitanalysen enthalten ist. Überdies ist unklar inwieweit Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Tod die Studie abgebrochen haben, für die jedoch ein Schub imputiert wurde.

- Anzahl der Schübe nach Schweregrad: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Der vom pU in Modul 4 A präsentierte Operationalisierung Anzahl der Schübe nach Schweregrad wird nicht für die Ausmaßableitung verwendet, da sie nicht im Studienprotokoll vordefiniert war und der pU keine Angaben zur Validität der gewählten Kriterien macht. Des

Weiteren ist nicht nachvollziehbar, wie beispielsweise Patientinnen und Patienten mit mehreren Schüben in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Es werden jedoch die jährlichen Schubraten nach Schweregrad ergänzend dargestellt.

- Bestätigte Behinderungsprogression

Die Behinderungsprogression war in den OPERA-Studien (Fragestellungen 1 und 2) als auch der ORATORIO-Studie (Fragestellung 3) definiert als ein nach 12 oder 24 Wochen bestätigter Anstieg des EDSS-Gesamtscores um ≥ 1 bei einem EDSS-Ausgangswert von $< 5,5$ oder einem bestätigten Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten bei einem EDSS-Ausgangswert von $\geq 5,5$ Punkten. Diese Progressionskriterien sind von der EMA empfohlen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat angesehen [13].

Der pU legt in Modul 4 A und Modul 4 B zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression 2 Operationalisierungen vor.

- Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression: eingeschlossen

Der pU präsentiert in den Modulen 4 A (Fragestellung 1 und 2) und Modul 4 B (Fragestellung 3) als Hauptanalyse Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur 1. bestätigten (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression. Zu Fragestellung 3 präsentiert der pU Auswertungen sowohl zur Progression, die 12 Wochen nach 1. Progressionsereignis bestätigt wurde, als auch solche zur Progression, die nach 24 Wochen bestätigt wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für alle Fragestellungen die Analysen zur Bestätigung nach Woche 24 herangezogen.

Die Zeit bis zur 1. bestätigten Progression ist für alle Fragestellungen definiert als die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der 1. klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 24 Wochen bestätigt wurde. Für Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine initiale Progression, aber keine Bestätigung der Progression vorlag, benutzt der pU 2 Ersetzungsstrategien, um fehlende Werte zur Bestätigung zu ersetzen. Diese Ersetzungsstrategien werden im Dossier des pU als Analysen „ohne Imputation“ oder „mit Imputation“ der Bestätigung der Behinderungsprogression bezeichnet.

Bei der Ersetzungsstrategie 1 (im Dossier des pU als Analysen „mit Imputation“ bezeichnet) erfolgt entgegen der Bezeichnung des pU eine Ersetzung fehlender Werte, indem Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung der Behinderungsprogression fehlte, nicht als bestätigt progredient gewertet wurden. Diese Ersetzungsstrategie setzt daher voraus, dass alle Patientinnen und Patienten mit initialer aber fehlender bestätigter Progression keine anhaltende Behinderungsprogression hatten. Diese Annahme lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht überprüfen, was die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Ersetzungsstrategie einschränkt.

Ersetzungsstrategie 2 (im Dossier des pU als Analysen „mit Imputation“ bezeichnet) sieht vor, dass für Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung der Behinderungsprogression fehlt, am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte Behinderungsprogression imputiert wurde. Der pU begründet diese Ersetzungsstrategie damit, dass bei Patientinnen und Patienten mit PPMS aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung keine Rückbildung einer Behinderungsprogression zu erwarten sei.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die beschriebene Ersetzungsmethode des pU berücksichtigt nicht die Bestätigung der Progression und somit die eigentliche Intention des Endpunkts, eine dauerhaft anhaltende Behinderung möglichst unabhängig von den dynamischen Fluktuationen der Behinderung (beispielsweise hervorgerufen durch Schübe) zu erfassen. Im Verlauf der ORATORIO-Studie zeigten etwa 5 % der Patientinnen und Patienten im Ocrelizumab + BSC-Arm und 11 % im BSC-Arm einen protokolldefinierten Schub. Durch die vom pU gewählte Ersetzungsstrategie könnten diese Patientinnen und Patienten daher potenziell falsch als bestätigt progredient eingestuft worden sein. Aufgrund dieser Gründe ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu Ersetzungsstrategie 2 ebenfalls eingeschränkt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für Fragestellungen 1 und 2 die Analysen mit Ersetzungsstrategie 1 zu Woche 24 herangezogen, da dies die in den OPERA-Studien prädefinierte Ersetzungsstrategie ist.

In der ORATORIO-Studie (Fragestellung 3) hingegen waren beide Ersetzungsstrategien im Studienplan prädefiniert.

Aufgrund der Limitierungen in beiden Ersetzungsstrategien werden für Fragestellung 3 die Ergebnisse beider Analysen dargestellt. Keines der Ergebnisse kann jedoch für sich uneingeschränkt herangezogen werden. Daher werden, um die Ergebnisse der Behinderungsprogression anhand der EDSS besser einschätzen zu können, – wie auch von der EMA empfohlen [13] – die Ergebnisse zusammen mit dem Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) betrachtet.

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression: nicht eingeschlossen

Die zusätzlich vom pU für alle Fragestellungen angegebenen Anteile an Patientinnen und Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression werden nicht für die Bewertung herangezogen, da diese Information bereits in den Ereigniszeitanalysen enthalten ist.

- Schweregrad der Behinderung (MSFC basiert)

Die EMA empfiehlt aufgrund der Schwächen der EDSS in der Erfassung der Funktion oberer Gliedmaßen sowie der kognitiven Funktion den MSFC als sekundäres Instrument zur EDSS zur Beurteilung der Behinderung zu verwenden [13]. Der pU führt alle Operationalisierungen zum MSFC als Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression

(EDSS basiert) auf. Abweichend von diesem Vorgehen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die auf den MSFC zurückgehenden Operationalisierungen unter dem separaten Endpunkt „Schweregrad der Behinderung“ zusammengefasst.

- Multiple Sclerosis functional Composite (MSFC): eingeschlossen

Der MSFC ist ein Instrument zur Erfassung der neurologischen Leistung. Es besteht aus 3 separaten Tests, anhand derer die Armfunktion (9-Hole Peg Test [9-HPT]), Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk [T25-FW]) sowie die kognitive Funktion (Paced Auditory Serial Addition Test-3 [PASAT-3]) einer Patientin oder eines Patienten beurteilt wird. Aus den Einzelergebnissen wird ein Gesamtpunktwert errechnet (MSFC-z-Score). Bei diesem Gesamtscore muss jedoch beachtet werden, dass es sich um eine komplexe Skala handelt, die methodologische Limitierungen hat und bei der unklar ist, was ein gewisser Effekt für die Patientinnen und Patienten tatsächlich bedeutet [19].

Der pU präsentiert im Modul 4 A und Modul 4 B des Dossiers Responderanalysen zum MSFC-z-Score sowie zum 9-HPT, T25-FW und PASAT-3. Allerdings waren die Responderanalysen in den Studienprotokollen nicht vordefiniert. Überdies lassen sich aus der vom pU vorgelegten Literatur keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten [20].

Die Erfassung der Behinderung durch die MSFC ergänzend zur EDSS wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Bewertung werden die Mittelwertdifferenzen des MSFC-z-Scores von Studienbeginn zu Studienende herangezogen (Fragestellungen 1 und 2: analysiert mit adjustierter Kovarianzanalyse; Fragestellung 3: analysiert mittels MMRM und adjustierter Kovarianzanalyse).

- Symbol Digit Modality Test (SDMT): nicht eingeschlossen
- Low Contrast visual Acuity (LCVA): nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert zusätzlich für die Fragestellungen 1 und 2 (Modul 4 A) Auswertungen zu den Instrumenten SDMT und LCVA. Der SDMT dient als Alternative zum PASAT-3 des MSFC. Der LCVA soll ergänzend zum MSFC eingesetzt werden, um visuelle Beeinträchtigungen durch MS zu beurteilen. Beide Instrumente werden nicht zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen, da sie nicht Teil des validierten MSFC sind und die jeweiligen Analysen im statistischen Analyseplan der OPERA-Studien nicht präspezifiziert waren.

- Beeinträchtigung durch Fatigue
 - Modified Fatigue Impact Scale (mFIS): eingeschlossen

Die mFIS ist eine modifizierte Version der Fatigue Impact Scale nach Fisk und ist Teil des Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory [21,22]. Die mFIS ist ein Fragebogen zur Erhebung der Beeinträchtigung durch Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit MS. Sie

besteht aus 3 Komponenten (körperlich, kognitiv, psychosozial) und insgesamt 21 Fragen, die jeweils auf einer Likertskala von 0 (nie) bis 4 (immer) beantwortet werden können. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 84; höhere Werte bedeuten eine größere Beeinträchtigung durch Fatigue. Die mFIS wird als valide eingestuft und als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der pU präsentiert in den Modulen 4 A und 4 B Responderanalysen zur mFIS-Ver-schlechterung sowie -Verbesserung mit und ohne Ersetzung fehlender Werte. Dabei setzt er ein Responsekriterium von 20,2 Skaleneinheiten des Gesamtscores an. Zusätzlich zu den Responderanalysen präsentiert der pU für alle Fragestellungen die Mittelwertdifferenzen der einzelnen Domänen.

Da das vom pU gewählte Responsekriterium in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert war und sich aus den vom pU vorgelegten Literaturquellen keine Responseschwelle ableiten lässt, werden die Responderanalysen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen [23]. Stattdessen werden für Fragestellungen 1 und 2 die mittlere Veränderung des Gesamtscores von Studienbeginn zu Studienende zur Nutzenbewertung herangezogen (adjustierte Kovarianzanalyse). Die Ergebnisse der einzelnen Subskalen werden ergänzend dargestellt.

Für Fragestellung 3 (ORATORIO-Studie) lagen für diesen Endpunkt zu der relevanten Analyse keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht in der relevanten Analyse berücksichtigt wurden.

- Depression
 - Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D): nicht eingeschlossen

In Modul 4 A (Fragestellungen 1 und 2) zieht der pU zur Erfassung der Depression den Endpunkt CES-D als Morbiditätsendpunkt heran. Zu Fragestellung 3 bewertet der pU die Depressionen unter der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Da sich die Häufigkeit von Depressionen unter MS-Therapien wie beispielsweise IFN- β 1a erhöhen können [5,12], werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Fragestellungen die Depressionen als spezifisches UE herangezogen (siehe unten). Um eine mehrfache Bewertung der Depressionen zu Fragestellungen 1 und 2 zu vermeiden, wird der Endpunkt CES-D daher nicht als Morbiditätsendpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands durch die Patientinnen und Patienten erfolgte in allen Fragestellungen über die VAS des EQ-5D. Die VAS ermöglicht es Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einzustufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Die

Erfassung des Gesundheitszustands durch die VAS des EQ-5D wird als patientenrelevant eingestuft.

Der pU präsentiert im Dossier jeweils Responderanalysen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um 10 mm bzw. 7 mm von Studienbeginn zu Woche 96 (OPERA-Studien) bzw. Woche 120 (ORATORIO-Studie). Die Responderanalysen waren in keiner der herangezogenen Studien prädefiniert. Zur Begründung für die Wahl der Responsekriterien zitiert der pU eine retrospektive Querschnittsstudie mit Krebspatientinnen und -patienten [24]. Der pU präsentiert keine Informationen ob oder inwieweit diese Responsekriterien auf die vorliegende Indikation angewendet werden können. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich daher keine Responseschwelle zum EQ-5D VAS für das vorliegende Anwendungsgebiet MS ableiten. Die Responderanalysen werden somit nicht herangezogen. Stattdessen werden zu allen Fragestellungen die mittlere Veränderung der VAS von Studienbeginn zu Studienende zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für Fragestellung 3 (ORATORIO-Studie) lagen zu diesem Endpunkt für die relevante Analyse keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht in der relevanten Analyse berücksichtigt wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- 36-item Short Form Health Survey (SF-36): eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten und wird als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der SF-36 Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden ihrerseits zum MCS und PCS zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Dementsprechend entspricht eine Zunahme des Summenscores einer verbesserten Lebensqualität [25].

Der pU präsentiert in Modul 4 A (Fragestellungen 1 und 2) und Modul 4 B (Fragestellung 3) Responderanalysen der Summenscores sowie die Mittelwertdifferenzen zu den einzelnen Domänen. Im Gegensatz zu den a priori geplanten Analysen zu den Mittelwertdifferenzen, waren die Responderanalysen in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert. Darüber hinaus lassen sich aus der vom pU vorgelegten Literatur keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten [26].

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 und 2 werden die mittlere Veränderung der Summenscores von Studienbeginn zu Studienende herangezogen (analysiert mittels adjustierter Kovarianzanalyse). Für Fragestellung 3 lagen für diesen Endpunkt zu der

relevanten Analyse keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4: nicht eingeschlossen

Das CTCAE Klassifikationssystem wurde für die Erfassung der Schweregrade von UEs in onkologischen Studien entwickelt. Die Einstufung der Ereignisse als \geq Grad 3 wird dabei als schweres UE gewertet. Der pU adressiert im Dossier nicht, ob die Schweregradeinteilung nach CTCAE auch auf die vorliegende Indikation MS anwendbar ist. Der Endpunkt wird somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Der pU präsentiert für alle 3 Fragestellungen ausgewählte UEs. Dabei handelt es sich um UEs von speziellem Interesse zu Ocrelizumab und IFN- β 1a (nur für Fragestellung 1 und 2) sowie um UEs mit Inzidenzraten \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm, die zusätzlich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zeigen. Der pU fasst die von ihm identifizierten UEs zu den Gruppen „applikationsbedingte UEs“, „UEs des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome“, „UEs der Kategorie Infektionen“ und „UEs vom speziellen Interesse zusammen“.

Die meisten vom pU identifizierten UEs werden über bevorzugte Begriffe (PTs), Systemorganklasse (SOC) und standardisierte Abfragen (SMQ) gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) operationalisiert. Die UE-Kategorie Infektionen wurde operationalisiert über das MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie jegliches UE, welches durch den Prüfarzt im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF) als Infektion erfasst wurde, auch wenn es anderen SOCs zugeordnet wurde. Als UEs vom speziellem Interesse führt der pU zusätzlich für Fragestellungen 1 und 2 die Endpunkte Suizidgedanken, suizidales Verhalten sowie selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht operationalisiert über das Instrument Columbia Suicide Severity Rating Scale auf (CSSRS).

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Die Auswertungen zum CSSRS werden nicht eingeschlossen. Der pU führt keine Angaben zur Validität des CSSRS im vorliegenden Indikationsgebiet an.

Spezifische UEs für die vorliegende Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Für Fragestellungen 1 oder 2 liegen keine vollständigen Auflistungen der UEs für die relevanten Teilpopulationen vor. Da die relevante Teilpopulation zu Fragestellung 1 mehr als 80 % der Gesamtpopulation der OPERA-Studie umfasst, wird für die Fragestellung zur Bestimmung der häufigkeitsbasierten spezifischen UEs die Auflistung der UEs zur Gesamtpopulation der zusammengefassten OPERA-Studien herangezogen. Für Fragestellung 2 können keine spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten bestimmt werden. Die Auswahl der spezifischen UEs zu Fragestellung 2 erfolgt daher allein basierend auf der Bedeutung des UE bezgl. Krankheitsbild und Eigenschaften der Wirkstoffe sowie deren Applikation.

Basierend auf dem beschriebenen Vorgehen werden folgende spezifische UEs herangezogen:

Für Fragestellungen 1 und 2:

- grippeähnliche Erkrankung (PT)
- Reaktion an der Injektionsstelle (PT)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Depression (PT)

Fragestellung 3:

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Depression (PT)

Da die in Modul 4 A des Dossiers präsentierten ausgewählten UEs des pU zu Fragestellung 1 und 2 teilweise mit der Auswahl der spezifische UEs in der vorliegenden Nutzenbewertung übereinstimmen, werden – soweit vorhanden – die Daten der jeweiligen relevanten Teilpopulation herangezogen.

Obwohl basierend auf den Angaben des pU in Modul 4 A (Fragestellungen 1 und 2) nicht vollständig nachvollziehbar ist, welche UEs in die Auswertungen gingen, werden die in Modul 4 A vorliegenden Daten zu den relevanten Teilpopulationen für das spezifische UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen herangezogen. Ein Abgleich mit Daten der Gesamtpopulation zeigt, dass diese identisch sind zum SOC Infektionen und parasitäre

Erkrankungen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Daten vollständig aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergeben und daher die Angaben des pU zu den Teilpopulationen herangezogen werden können.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht im Dossier eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Fragestellungen 1 und 2:
 - Geschlecht (weiblich vs. männlich)
 - Alter (< 40 vs. ≥ 40 Jahre)
 - EDSS zu Baseline (< 4 vs. ≥ 4)
 - Region (EU / Schweiz / Norwegen vs. andere)
- Fragestellung 3:
 - Geschlecht (weiblich vs. männlich)
 - Alter (≤ 45 vs. > 45 Jahre)
 - EDSS zu Baseline (≤ 5,5 vs. > 5,5)
 - Region (EU / Schweiz / Norwegen vs. andere)
 - vorherige MS-Therapie (ja vs. nein)

Bis auf der Merkmal Region (EU / Schweiz / Norwegen vs. andere) waren alle Merkmale in jeweiligen Studienprotokollen prädefiniert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocrelizumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocrelizumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocrelizumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragstellungen 1 (Modul 4 A):

Für therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten die (Fragestellung 1) ordnet der pU die Studien OPERA I und II jeweils der Evidenzstufe 1b und die metaanalytische Zusammenfassung der Studien der Stufe 1a zu. Aufgrund des Studiendesigns und Studiendurchführung sieht der pU sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Insgesamt stuft der pU die Aussagekraft der Studien hoch ein. Die Ergebnissicherheit der Studien ordnet er als Beleg ein.

In Bezug auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt. Auf Basis der Metaanalyse der beiden Studien ist maximal die Ableitung von Belegen möglich.

Fragestellung 2 (Modul 4 A)

Für vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) ordnet der pU die Studien OPERA I und II jeweils der Evidenzstufe 1b und die metaanalytische Zusammenfassung der Studien der Stufe 1a zu. Aufgrund des Studiendesigns und Studiendurchführung sieht der pU sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Insgesamt stuft der pU die Aussagekraft der Studien hoch ein. Die Ergebnissicherheit der Studien ordnet er als Beleg ein.

In Bezug auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt. Entgegen der Einschätzung des pU ist auf Basis der Metaanalyse der beiden Studien aufgrund der fehlenden Informationen maximal die Ableitung von Hinweisen (und nicht Belegen) möglich (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.4.2.3).

Fragestellung 3 (Modul 4 B):

Für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS (Fragestellung 3) beurteilt der pU die Aussagekraft der Nachweise anhand einer Richtlinie der EMA und kommt zu dem Schluss,

dass die Ergebnissicherheit der ORATORIO-Studie insgesamt hinreichend für die Ableitung von Belegen sei [27].

Die Studie ORATORIO wird als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Die Endpunkte werden bis auf den Endpunkt Schweregrad der Behinderung als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Da die Studie ORATORIO nicht die besonderen Bedingungen für das Ableiten von Belegen auf Basis nur 1 Studie erfüllt [7], ist maximal die Ableitung von Hinweisen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils in Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragstellung 1 (Modul 4 A):

Für therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragstellung 1) leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der pU basiert seine Einschätzung auf einen jeweils beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte jährliche Schubrate sowie Behinderungsprogression, und einen jeweils geringen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezüglich der Nebenwirkungen leitet der pU insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3.2 dargestellt

Fragstellung 2 (Modul 4 A):

Für vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragstellung 2) leitet der pU insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Diesen basiert er auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt jährliche Schubrate sowie einen insgesamt beträchtlichen Zusatznutzen bei den Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β 1a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3.2 dargestellt.

Fragestellung 3 (Modul 4 B):

Für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS (Fragestellung 3) leitet der pU einen Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen ab. Dieses Ergebnis basiert der pU auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Behinderungsprogression sowie einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zu BSC einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5.3.2 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocrelizumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocrelizumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und Modul 4 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiple Sklerose (MS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Ocrelizumab als Erwachsene mit schubförmiger MS (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Ocrelizumab wird zudem eingesetzt zur Behandlung von Erwachsenen mit früher primär progredienter MS (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind [4].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Aufteilung der Zielpopulation in folgende Patientengruppen:

- Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)
- Erwachsene mit früher PPMS (Fragestellung 3)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patientinnen und Patienten mit MS Bedarf besteht an wirksamen und verträglichen krankheitsmodifizierenden Therapien. Ocrelizumab könnte laut pU zu einer verringerten Schubrate (insbesondere für Patientinnen und Patienten mit RMS) und einer Reduktion der Behinderungsprogression (insbesondere für Patientinnen und Patienten mit PPMS) sowie zu einem längeren Erhalt der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit beitragen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MS auf Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Die MS und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems werden demnach in die hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) HMG072 und HMG234 eingeteilt. Der pU

schätzt analog zu den in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Teriflunomid [28] dargelegten Daten, dass im Jahr 2016 96,02 % der Patientinnen und Patienten in der HMG072 und HMG234 eine ICD-10-G35-Diagnose hatten. Er berechnet daher 221 157 Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer gesicherten Diagnose MS [29,30]. Daraus leitet der pU eine Prävalenzrate von 309 pro 100 000 ab.

Der pU ermittelt über mehrere Schritte die GKV-Zielpopulation für die 3 Fragestellungen. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert als plausibelsten Wert. Zusätzlich variiert er die Anteilswerte für 2 Rechenschritte, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen:

- 1) Ausgehend von einer Prävalenzrate von 309 pro 100 000 und einer erwarteten Bevölkerung von 83 289 000 (gemäß der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes; Variante 2A: G1-L1-W2015) [31] schätzt der pU für das Jahr 2018 eine Anzahl von 257 363 Patientinnen und Patienten mit MS in Deutschland. Anschließend leitet der pU ab, dass der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS 97 % beträgt [32], was einer Zahl von 249 621 Personen entspricht.
- 2) In einem weiteren Schritt operationalisiert der pU die RMS anhand der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) plus der schubförmigen sekundär progredienten multiplen Sklerose (rSPMS). Auf Basis der Daten des MS-Registers des Bundesverbands der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e. V. ermittelt der pU einen Anteil von 73,1 % für die Patientengruppe mit RMS (60,1 % mit RRMS gemäß Datenstand 2017 [15] plus 13 % mit rSPMS gemäß Datenstand 2009 [33]). Das entspricht 182 488 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RMS.
- 3) Für Fragestellung 2 bestimmt der pU einen Anteil von 10,27 % für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dieser entstammt einer vom pU beauftragten Analyse der Daten des MS-Registers des NeuroTransData-Verbundes [16]. Die Praxen dieses ärztlichen Netzwerks erfassen in einer eigenen Datenbank demografische, klinische sowie sozioökonomische Parameter aus der ambulanten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit RMS in Deutschland. In 2017 sind in der Datenbank Verläufe von ca. 12 000 Patienten mit RRMS, ca. 2500 mit SPMS und ca. 900 mit PPMS, insgesamt ca. 18 000 MS-Patienten, erfasst. Im Rahmen der Analyse wurde eine hohe Krankheitsaktivität definiert, wenn Patientinnen und Patienten trotz einer kontinuierlichen Behandlung von mindestens 6 Monaten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine Krankheitsaktivität in Form eines Schubes und / oder einer Gadolinium anreichernden Läsion aufwiesen. Vor dem Indexereignis (Schub oder Gadolinium aufnehmender Herd) durfte maximal 2 Monate keine krankheitsmodifizierende Therapie erfolgen. Folglich schätzt der pU für das Jahr 2018 eine Anzahl von 18 742 Patientinnen und Patienten trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit hochaktiver Erkrankung.

- 4) Für Fragestellung 1 errechnet der pU im Umkehrschluss (Differenz von 100 % und 10,27 %) einen Anteil von 89,73 % der Patientinnen und Patienten mit aktiver RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist [29]. Das entspricht einer Anzahl von 163 747 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018.
- 5) Für Fragestellung 3 verwendet der pU auf Basis der Daten des MS-Registers (Datenstand 2017) einen Anteil von 7,5 % der Patientengruppe mit PPMS an allen Erwachsenen mit MS (siehe Schritt 1) [15] und errechnet somit 19 723 Erwachsene mit PPMS.

Um die Unsicherheit von 2 Anteilen zu berücksichtigen variiert der pU zusätzlich im Rahmen von Szenarien den Anteil für Erwachsene mit MS auf 95 % [32] (97 % in Schritt 1) sowie den Anteil der Erwachsenen mit RMS auf 70,8 % und 77 % [17,33] (73,1 % in Schritt 2) und ermittelt so eine Unter- und Obergrenze für die Größe der Zielpopulation.

Anschließend grenzt der pU für alle 3 Fragestellungen die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten in der GKV ein. Unter Verwendung eines GKV-Anteils von 86,3 % [31,34] errechnet er für

- Fragestellung 1: 141 314 (133 988 bis 148 853) erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- Fragestellung 2: 16 174 (15 336 bis 17 037) erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
- Fragestellung 3: 16 158 (15 825 bis 16 158) erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten mit früher PPMS.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist die Ermittlung der GKV-Zielpopulation transparent dargestellt und rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Zu Schritt 3 (betreffend Fragestellung 2)

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS trotz krankheitsmodifizierender Therapie von 10,27 % (Fragestellung 2) ist mit Unsicherheit behaftet.

Der pU selbst weist daraufhin, dass dieser Anteil ausschließlich aus einer von ihm beauftragten Registeranalyse stammt und keine weiteren Datenquellen herangezogen wurde. Außerdem umfasse das Register vor allem ambulant behandelte Patientinnen und Patienten, weshalb unklar sei, ob der Anteil auf den stationären Bereich übertragbar ist.

Unsicherheit resultiert zudem aus der uneinheitlichen Definition für eine hochaktive Erkrankung. Die Europäische Arzneimittel-Agentur beschreibt, dass es keinen Konsens

darüber gibt, welche Kriterien eine milde und hochaktive MS auszeichnen. Demnach werden zur Unterscheidung das kontinuierliche Auftreten von Schüben trotz Behandlung und die Krankheitsaktivität, gemessen durch MRT, herangezogen [13]. Dem aus der Registeranalyse der Firma NeuroTransData ermittelten Anteil von 10,27 % liegen dieselben Definitionskriterien für eine hohe Krankheitsaktivität zugrunde wie in der Zulassungsstudie von Ocrelizumab.

In einer Übersichtsarbeit von Fernandez et al. (2017) [35] wird von einer Spanne von 10 % bis 34 % für die hochaktive MS berichtet. Diese stammt aus Subgruppenanalysen aus klinischen Studien unter Zugrundelegung der jeweiligen Definition für die hochaktive MS. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse – abhängig von Studieneinschlusskriterien und Kriterien für die hochaktive MS – auf den deutschen Versorgungsalltag ist jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4 (betreffend Fragestellung 1)

Ausgehend von der Anzahl der Erwachsenen mit RMS subtrahiert der pU den Anteil der Patientengruppe mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (10,27 % für Fragestellung 2) und geht davon aus, dass die verbleibende Population Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung abbildet, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Dieses Vorgehen ist nicht vollständig nachvollziehbar, da er die Zielpopulation nicht explizit weiter auf Erwachsene mit aktiver RMS eingeschränkt hat. Beispielsweise wurde im Rahmen der Zulassungsstudie die Krankheitsaktivität über einen klinischen Befund oder Bildgebung rückschauend auf die letzten beiden Jahre definiert [4]. Inwieweit der pU eine Eingrenzung auf eine „aktive“ Erkrankung bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 vorgenommen hat, bleibt unklar. Daher ist der von ihm ermittelte Anteil von 89,73 % für diese Patientengruppe mit Unsicherheit behaftet und tendenziell überschätzt.

Zu Schritt 5 (betreffend Fragestellung 3)

Der pU schränkt die Zielpopulation für Fragestellung 3 nicht weiter auf Patientinnen und Patienten mit früher PPMS ein, da laut pU keine Daten hierfür vorhanden sind.

Zusammenfassend ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit aktiver RMS mit Unsicherheit versehen und überschätzt. Für Fragestellung 2 ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund des Anteils mit hochaktiver Erkrankung mit Unsicherheit versehen. Für Fragestellung 3 ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die frühe PPMS überschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz der MS aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

Der pU beansprucht für Fragestellung 1 und 2 einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Fragestellung 3 einen mindestens geringen Zusatznutzen. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich jedoch für Fragestellung 1 ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens in Abhängigkeit vom Subgruppenmerkmal Alter:

- Patientinnen und Patienten < 40 Jahre sowie
- Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen Subgruppen liegen keine Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- für Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1): IFN- β 1a oder IFN- β 1b (Interferon-beta) oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- für Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2): Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
- für Erwachsene mit früher primär PPMS (Fragestellung 3): Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Der pU stellt für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils die Kosten für mehrere Präparate mit den Arzneimitteln IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat dar. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch jeweils nur die wirtschaftlichsten Präparate berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ocrelizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [4,9,36-40].

Der pU geht für Ocrelizumab von einer kontinuierlichen Therapie alle 6 Monate aus. Die initiale Dosis wird auf 2 separate Infusionen in einem zeitlichen Intervall von 2 Wochen aufgeteilt [4]. Für Alemtuzumab nimmt er je eine Behandlungsphase im 1. und 2. Jahr an [40].

Für alle weiteren Arzneimittel legt der pU in seinen Berechnungen eine kontinuierliche Therapie zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,9,36-40].

Laut Fachinformation wird die Initialdosis von Ocrelizumab von 600 mg in Form von 2 getrennten intravenösen Infusionen zu 300 mg gegeben. Die 2. Infusion wird 2 Wochen nach der 1. Infusion gegeben. Die Folgedosen werden als Infusionen von 600 mg alle 6 Monate gegeben, erstmalig 6 Monate nach der Initialdosis. Der pU geht von einem Verbrauch von 3 Behandlungstagen im 1. Jahr und 2 Behandlungstagen in den Folgejahren aus [4].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2017 wieder. Ocrelizumab ist mit Stand vom 01.02.18 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei Ocrelizumab Kosten für eine Prämedikation mit Methylprednisolon und einem Antihistaminikum.

Für einige Wirkstoffe berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für IFN- β 1a und IFN- β 1b sowie für Fingolimod vernachlässigt er beispielsweise die Überprüfung der Leberfunktion und der chemischen Blutwerte. Für Alemtuzumab berücksichtigt der pU beispielsweise nicht die Untersuchung auf latente Tuberkulose. Für Natalizumab berücksichtigt der pU u. a. nicht die Leistungen für die praxisklinische Betreuung.

Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Ocrelizumab, Natalizumab und Alemtuzumab sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ocrelizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 31 691,29 € für das 1. Jahr und in Höhe von 31 667,96 € für die Folgejahre. Die Jahrestherapiekosten umfassen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 44 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat umfassen die Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für IFN- β 1a, IFN- β 1b, Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab sind in der Größenordnung plausibel auch wenn der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt. Er gibt für BSC an, dass die Kosten einer Behandlung patientenindividuell unterschiedlich sind.

Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Ocrelizumab, Natalizumab und Alemtuzumab sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass u. a. aufgrund der bestehenden Therapieoptionen eine quantitative Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Ocrelizumab nicht vorgenommen werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Zusammenfassend ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 aufgrund der unklar bleibenden Einschränkung auf Erwachsene mit aktiver RMS mit Unsicherheit versehen und tendenziell überschätzt. Für Fragestellung 2 ist die Anzahl der Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation aufgrund des Anteils mit hochaktiver Erkrankung mit Unsicherheit versehen. Für Fragestellung 3 ist die Anzahl der Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die frühe PPMS überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab sind in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für IFN- β 1a, IFN- β 1b, Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab sind in der Größenordnung plausibel auch wenn der pU nicht alle Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt. Er gibt für BSC an, dass die Kosten einer Behandlung patientenindividuell unterschiedlich seien.

Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Ocrelizumab, Natalizumab und Alemtuzumab sind nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ocrelizumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Ocrelizumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit früher primärer progredienter multipler Sklerose (PPMS) charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ocrelizumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 42 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 42: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Alter < 40 Jahre: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Alter \geq 40 Jahre: Jahre: Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care ^c	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und –schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.</p> <p>c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 43: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ocrelizumab	Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1)	141 314 (133 988–148 853)	Zusammenfassend ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 aufgrund der unklar bleibenden Einschränkung auf Erwachsene mit aktiver RMS mit Unsicherheit versehen und tendenziell überschätzt. Für Fragestellung 2 ist die Anzahl der Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation aufgrund des Anteils mit hochaktiver Erkrankung mit Unsicherheit versehen. Für Fragestellung 3 ist die Anzahl der Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die frühe PPMS überschätzt.
	Erwachsene < 40 Jahre	keine Angaben im Dossier	
	Erwachsene ≥ 40 Jahre	keine Angaben im Dossier	
	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	16 174 (15 336–17 037)	
	Erwachsene mit früher primär PPMS (Fragestellung 3)	16 158 (15 825–16 158)	
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 44: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Ocrelizumab	Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1)	Jahr 1: 31 691,29 ^b Folgejahre: 31 667,96 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab sind in der Größenordnung plausibel.
Glatirameracetat		13 120,78 ^c	Die Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat sind plausibel.
IFN-β 1a		19 720,69	Die Jahrestherapiekosten für IFN-β 1a und IFN-β 1b sind in der Größenordnung plausibel auch wenn der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.
IFN-β 1b		15 972,72	
Ocrelizumab	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	Jahr 1: 31 691,29 ^b Folgejahre: 31 667,96 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab sind in der Größenordnung plausibel.
Glatirameracetat		13 120,78 ^c	Die Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat sind plausibel.
Alemtuzumab		Jahr 1: 50 893,23 ^b Jahr 2: 30 598,95 ^b	Die Jahrestherapiekosten für Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab, IFN-β 1a und IFN-β 1b sind in der Größenordnung plausibel auch wenn der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.
Fingolimod		22 142,50	
Natalizumab		27 173,14 ^b	
IFN-β 1a		19 720,69	
IFN-β 1b		15 972,72	
Ocrelizumab	Erwachsene mit früher PPMS (Fragestellung 3)	1. Jahr: 31 691,29 ^b Folgejahre: 31 667,96 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Best supportive Care		Patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angaben des pU b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN- β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OCREVUS ist von spezialisierten Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen und mit Zugang zu einer angemessenen medizinischen Notfallversorgung zur Behandlung schwerer Nebenwirkungen einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung

Die Initialdosis von 600 mg wird in Form von 2 getrennten Infusionen gegeben; eine erste Infusion zu 300 mg, gefolgt von einer zweiten Infusion zu 300 mg 2 Wochen später. Folgedosen von OCREVUS werden als Einmalinfusionen zu 600 mg alle 6 Monate gegeben. Die erste Folgedosis zu 600 mg sollte 6 Monate nach der ersten Infusion gegeben werden. Zwischen jeder Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

OCREVUS kann zu infusionsbedingten Reaktionen führen. Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wurden häufiger während der ersten Infusion berichtet, können jedoch auch 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Zu Symptomen der infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Maßnahmen zur Reduktion von infusionsbedingten Reaktionen sind in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben. Die Anwendung von OCREVUS muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis diese abgeklungen ist. Es wird empfohlen, vor der Arzneimittelgabe den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da Patienten in schwer immunsupprimiertem Zustand nicht behandelt werden dürfen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

*Da keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind, wurden hierzu auch keine formalen Studien durchgeführt. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Impfungen bei mit OCREVUS behandelten Patienten vor, jedoch war nach einer Behandlung mit OCREVUS über 2 Jahre der Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen *S. pneumoniae*, Mumps, Röteln (Rubella) und Varizellen ähnlich hoch wie zu Beginn der Behandlung. Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und OCREVUS nicht empfohlen.*

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Präklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 12 Monate nach der letzten Infusion eine Empfängnisverhütung anwenden. OCREVUS soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie nicht zu stillen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Kühl lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren und nicht schütteln. Den Inhalt vor Licht zu schützen. Die zubereitete Infusion sollte unmittelbar verwendet werden. OCREVUS soll von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

OCREVUS ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
4. Roche Pharma. OCREVUS 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation; Stand Januar 2018.
5. Merck. Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
8. Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21(52): 1-352.
9. Biogen Idec. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [\\we3.collaboration.roche.com\DavWWWRoot\team\201243c5\Documents\Projects\Ocrelizumab\Biogen Idec Ltd - Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm 0,5 ml.pdf](http://we3.collaboration.roche.com/DavWWWRoot/team/201243c5/Documents/Projects/Ocrelizumab/Biogen%20Idec%20Ltd%20-%20Fachinformation%20AVONEX%2030%20Mikrogramm%200,5%20ml.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) [online]. 19.05.2016 [Zugriff: 25.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf.

11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840-846.
12. European Medicines Agency. Ocrevus: European public assessment report [online]. 09.11.2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf.
13. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis: EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 2015.
14. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
15. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V [online]. 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/170914_MS-Register%C3%BCbersicht_2017.pdf.
16. NeuroTransData. Registeranalyse. 2017.
17. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. MS in Deutschland [online]. 2009. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschuere_2009_ms_in_deutschland.pdf.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
19. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C et al. Assessing disability progression with the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler* 2009; 15(8): 984-997.
20. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 58.
21. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 1): S79-S83.
22. National Multiple Sclerosis Society. MSQLI: multiple sclerosis quality of life inventory; a user's manual [online]. 1997 [Zugriff: 28.01.2018]. URL: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI_-_A-User-s-Manual.pdf.
23. Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *J Neurol Sci* 2013; 331(1-2): 102-107.

24. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
25. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25(24): 3130-3139.
26. 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* 2003; 41(5): 582-592.
27. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Teriflunomid [online]. 20.03.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
29. Roche Pharma. Technisches Dokument Epidemiologie RMS. 2017.
30. Bundesversicherungsamt. Jahresgrundlagenbescheid: 2016 Risikostrukturausgleich [online]. 2016. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 19.04.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
32. Stark W, Gärtner J. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157(1): 67-80.
33. Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J et al. Update on the German MS register: immunotherapy and drug discontinuation [online]. 2009. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2009_update_on_the_german_ms_register.pdf.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016 [online]. 03.2016. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
35. Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 75-83.

36. Teva. Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
37. Novartis Pharma. Extavia: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. Novartis Pharma. GILENYA 0,5 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. Biogen Idec. TYSABRI 300 mg: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
40. Sanofi Genzyme. LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1)

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zu den OPERA Studien

Krankheitsschübe

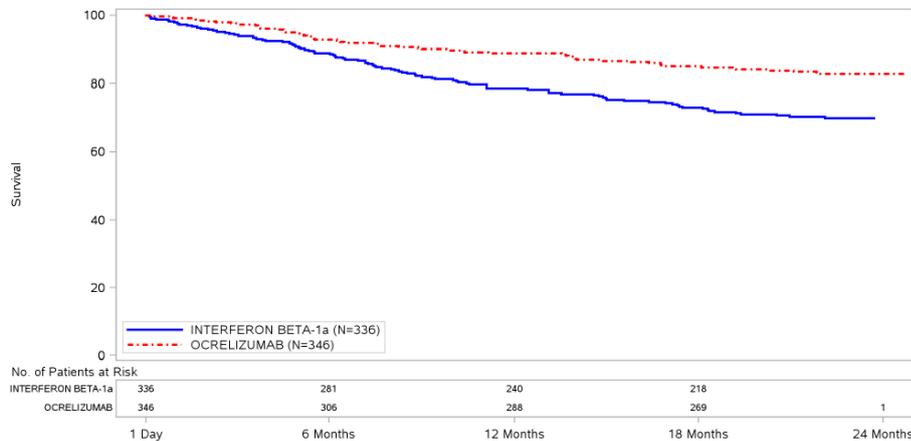


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015

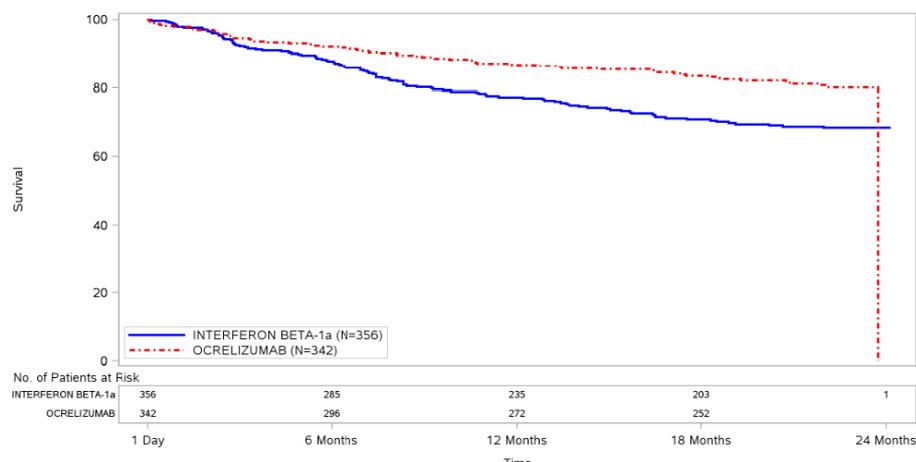


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015

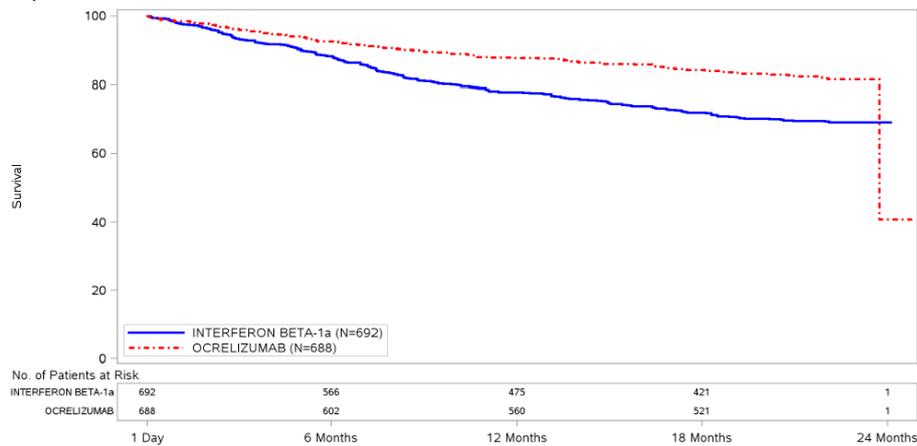


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus den Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Bestätigte Behinderungsprogression

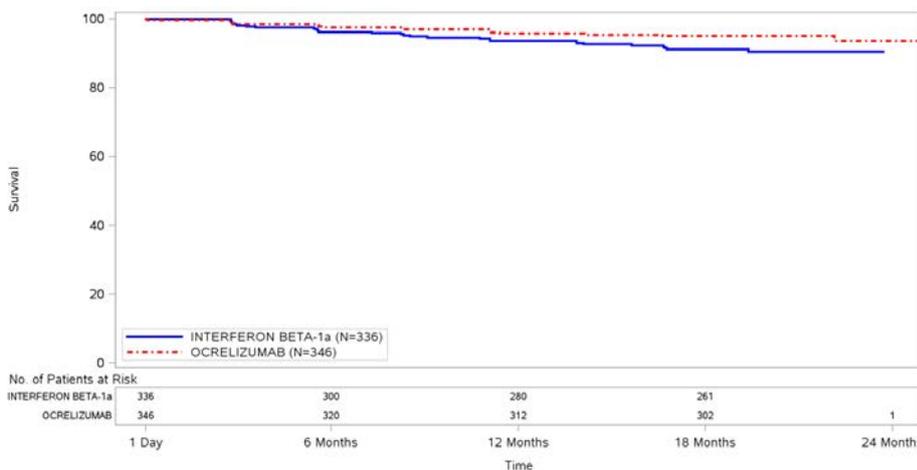


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015

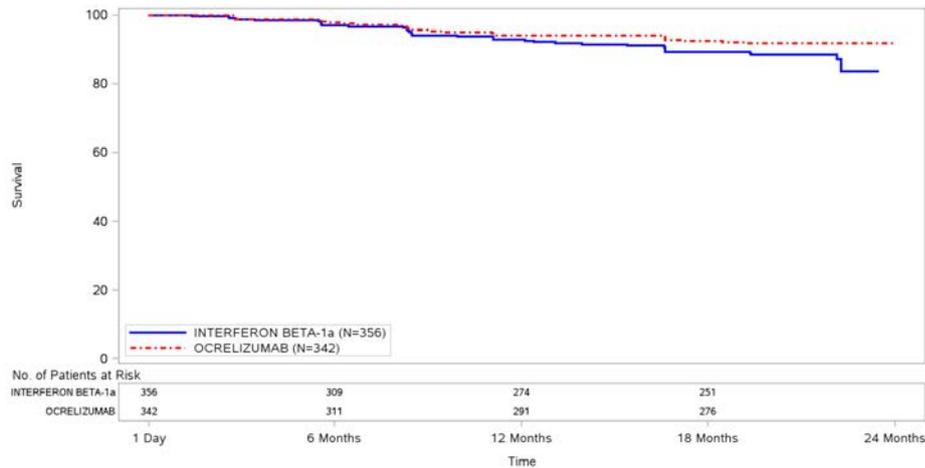


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015

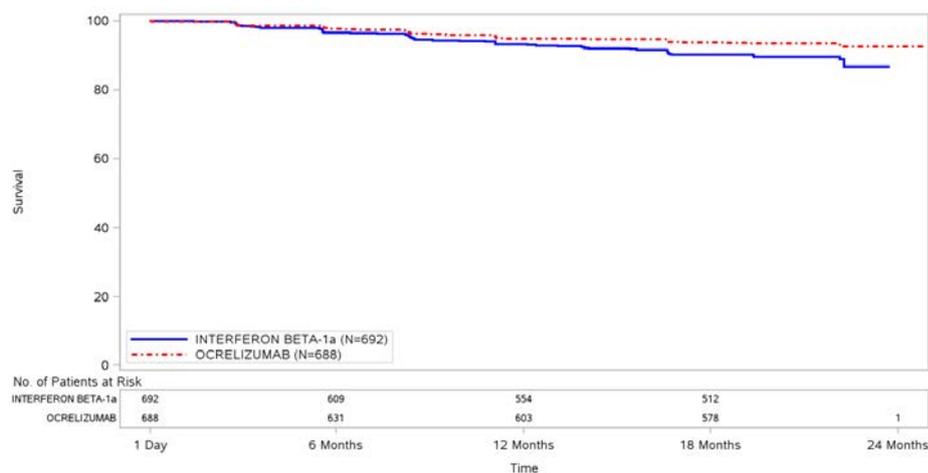


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus den Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

A.2 – Forest Plots zu eigen berechneten Metaanalysen

Jährliche Rate nach Schweregrad – mittelschwer / schwer

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
 Jährliche Schubrate nach Schweregrad - mittelschwer/schwer
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

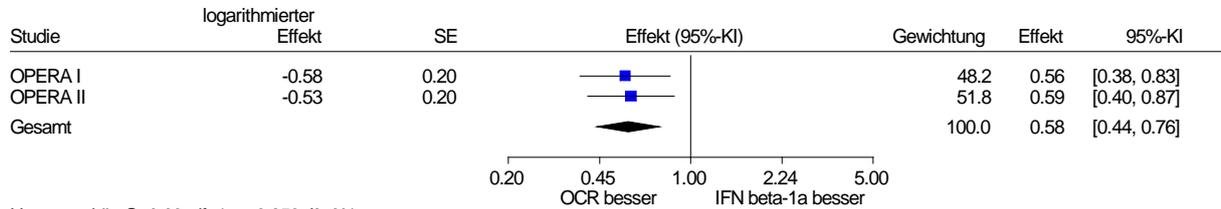


Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt jährliche Rate nach Schweregrad (mittelschwerer / schwerer) der Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Jährliche Rate nach Schweregrad – schwer

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
 Jährliche Schubrate nach Schweregrad - schwer
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

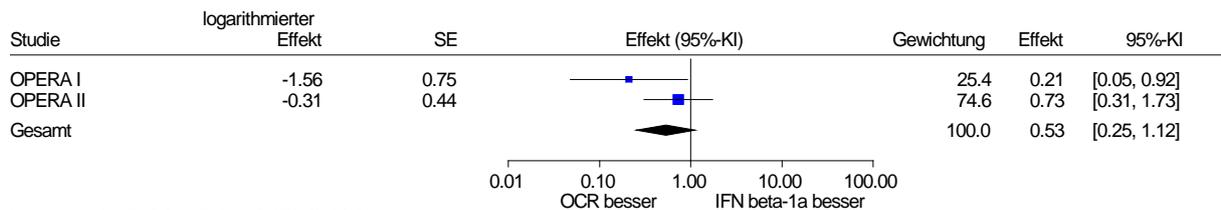


Abbildung 8: Metaanalyse zum Endpunkt jährliche Rate nach Schweregrad (schwer) der Studien OPERA I und II (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Depression

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
 Depression

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

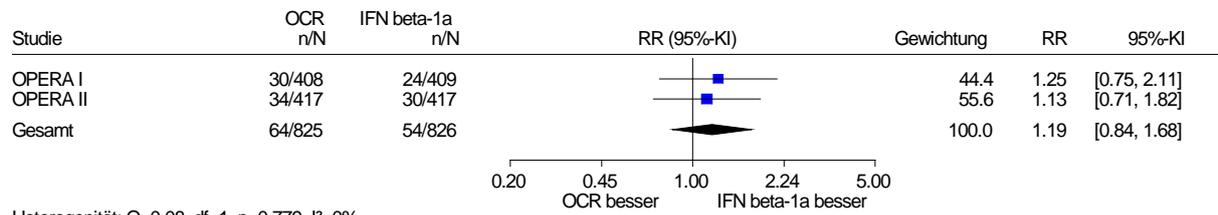


Abbildung 9: Metaanalyse zum Endpunkt Depression der Studien OPERA I und II
 (Teilpopulation: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte
 Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

A.3 – Nebenwirkungen zur Gesamtpopulation der OPERA-Studien

A.3.1 – OPERA-I-Studie

Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 408	IFN- β 1a N = 409
OPERA I		
Gesamtrate UEs	327 (80,1)	331 (80,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231 (56,6)	216 (52,8)
Harnwegsinfektion	52 (12,7)	57 (13,9)
Infektion der oberen Atemwege	59 (14,5)	35 (8,6)
Nasopharyngitis	43 (10,5)	43 (10,5)
Sinusitis	19 (4,7)	25 (6,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66 (16,2)	189 (46,2)
grippeähnliche Erkrankung	15 (3,7)	85 (20,8)
Erythem an der Injektionsstelle	0	74 (18,1)
Ermüdung	21 (5,1)	28 (6,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	154 (37,7)	67 (16,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	126 (30,9)	30 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	96 (23,5)	116 (28,4)
Kopfschmerz	33 (8,1)	54 (13,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	95 (23,3)	94 (23,0)
Arthralgie	25 (6,1)	28 (6,8)
Rueckenschmerzen	25 (6,1)	20 (4,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78 (19,1)	67 (16,4)
Psychiatrische Erkrankungen	63 (15,4)	66 (16,1)
Depression	30 (7,4)	24 (5,9)
Schlaflosigkeit	21 (5,1)	15 (3,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (12,0)	44 (10,8)
Untersuchungen	26 (6,4)	46 (11,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (9,1)	35 (8,6)
Gefaesserkrankungen	22 (5,4)	26 (6,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (4,7)	27 (6,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (3,4)	30 (7,3)
Augenerkrankungen	18 (4,4)	22 (5,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 46: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 408	IFN- β 1a N = 409
OPERA I		
Gesamtrate SUEs	28 (6,9)	32 (7,8) ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,2)	12 (2,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,0)	6 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,0)	6 (1,5)
Multiple Sklerose Rezidiv	0	3 (0,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,7)	4 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,0)	0
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,7)	1 (0,2)
a: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: abweichende Angaben im Studienbericht und Modul 4 IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 47: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 408	IFN- β 1a N = 409
OPERA I		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	13 (3,2)	26 (6,4) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	12 (2,9)
grippeähnliche Erkrankung	0	8 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (1,5)	1 (0,2)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	6 (1,5)	0
Untersuchungen	0	5 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,7)	1 (0,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	3 (0,7)
a: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: abweichende Angaben im Studienbericht und Modul 4		
IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

A.3.2 – OPERA-II-Studie

Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 417	IFN- β 1a N = 417
OPERA II		
Gesamtrate UEs	360 (86,3)	357 (85,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	251 (60,2)	217 (52,0)
Nasopharyngitis	79 (18,9)	41 (9,8)
Infektion der oberen Atemwege	66 (15,8)	52 (12,5)
Harnwegsinfektion	44 (10,6)	43 (10,3)
Sinusitis	27 (6,5)	20 (4,8)
Grippe	24 (5,8)	20 (4,8)
Bronchitis	22 (5,3)	13 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	107 (25,7)	207 (49,6)
grippeähnliche Erkrankung	23 (5,5)	92 (22,1)
Ermüdung	43 (10,3)	36 (8,6)
Erythem an der Injektionsstelle	1 (0,2)	53 (12,7)
Fieber	15 (3,6)	24 (5,8)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (0,5)	28 (6,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	179 (42,9)	88 (21,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	157 (37,6)	50 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	128 (30,7)	136 (32,6)
Kopfschmerz	60 (14,4)	70 (16,8)
Schwindelgefühl	16 (3,8)	23 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	109 (26,1)	113 (27,1)
Rueckenschmerzen	28 (6,7)	17 (4,1)
Arthralgie	21 (5,0)	23 (5,5)
Myalgie	12 (2,9)	27 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	93 (22,3)	89 (21,3)
Psychiatrische Erkrankungen	86 (20,6)	78 (18,7)
Depression	34 (8,2)	30 (7,2)
Schlaflosigkeit	25 (6,0)	23 (5,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	68 (16,3)	61 (14,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (12,0)	50 (12,0)
Untersuchungen	27 (6,5)	56 (13,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (4,1)	47 (11,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 417	IFN- β 1a N = 417
SOC ^a PT ^a		
OPERA II		
Augenerkrankungen	29 (7,0)	35 (8,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (6,7)	24 (5,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	25 (6,0)	25 (6,0)
Gefaesserkrankungen	20 (4,8)	30 (7,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (4,6)	27 (6,5)
a: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 49: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 417	IFN- β 1a N = 417
OPERA II		
Gesamtrate SUEs	29 (7,0)	40 (9,6) ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,4)	12 (2,9)
Appendizitis	3 (0,7)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,0)	5 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,7)	4 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	6 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,5)	4 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,5)	3 (0,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (0,5)	3 (0,7)
Herzkrankungen	1 (0,2)	3 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,7)	1 (0,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,7)	0
a: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: abweichende Angaben im Studienbericht und Modul 4		
IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 50: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab N = 417	IFN- β 1a N = 417
OPERA II		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	16 (3,8)	25 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,0)	6 (1,4)
grippeähnliche Erkrankung	1 (0,2)	4 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	6 (1,4)
Depression	0	4 (1,0)
Untersuchungen	0	6 (1,4)
Alaninaminotransferase erhöht	0	3 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,2)	0
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (1,2)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (0,5)	3 (0,7)
a: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse, vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2)

B.1 – Kaplan-Meier-Kurven zu den OPERA Studien

Krankheitsschübe

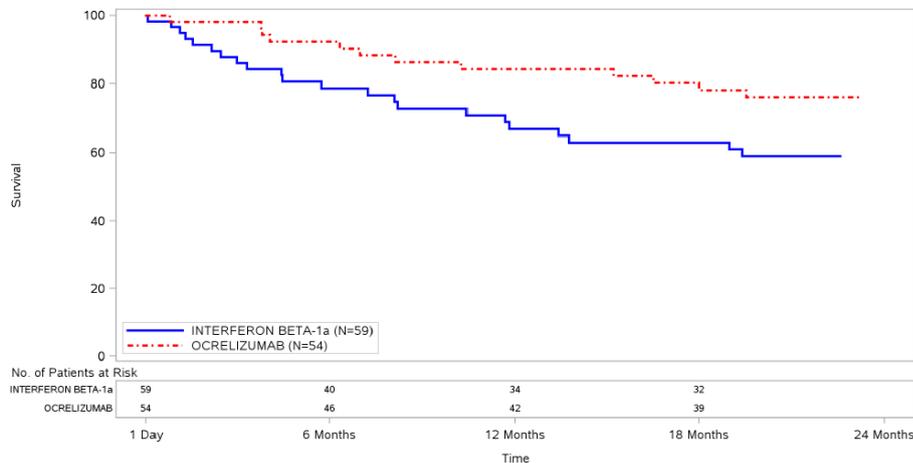


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015

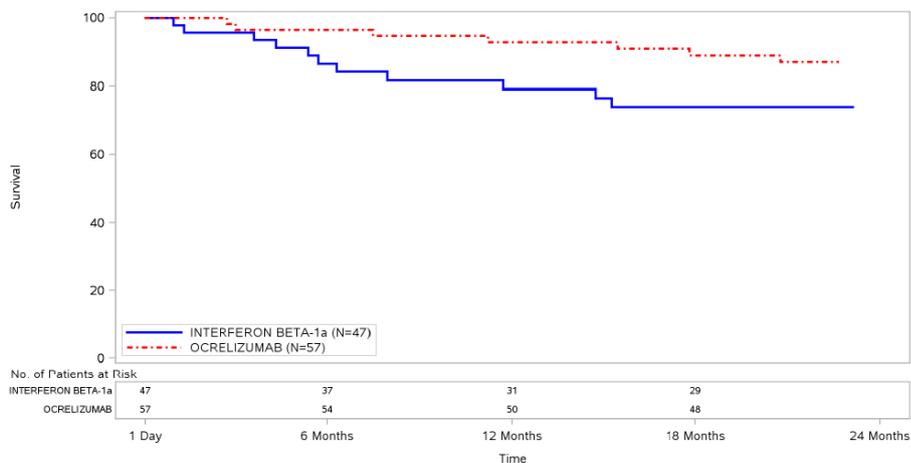


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus der Studie OPERA II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015

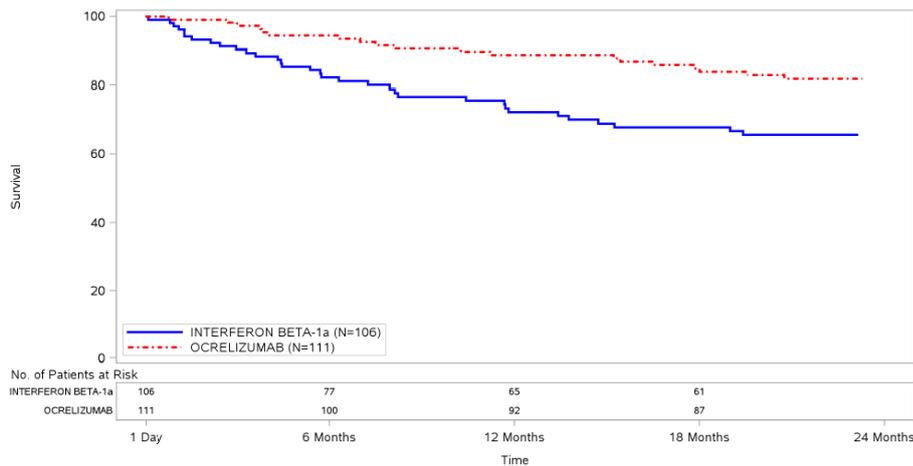


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. Krankheitsschub aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Bestätigte Behinderungsprogression

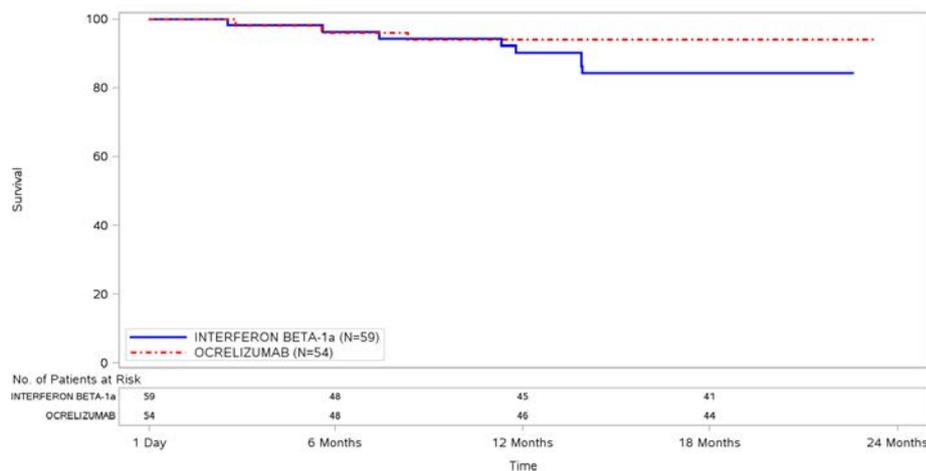


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA I (Teilpopulation: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 20.04.2015

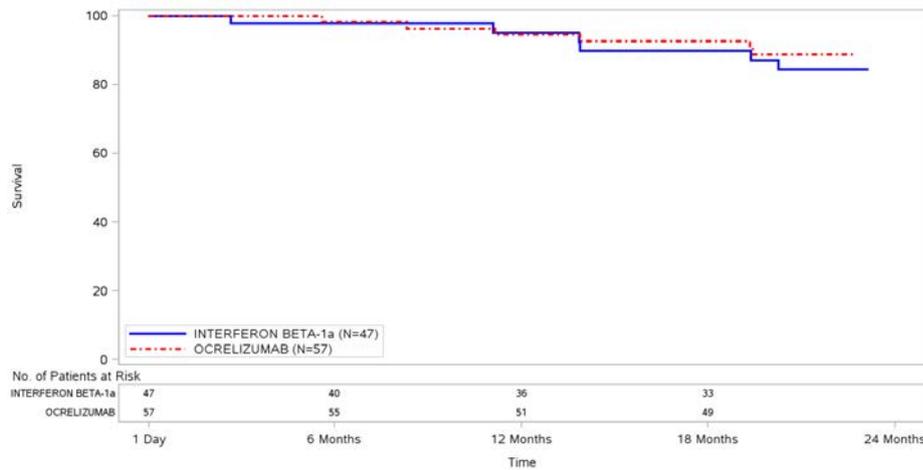


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus der Studie OPERA II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitt 12.05.2015

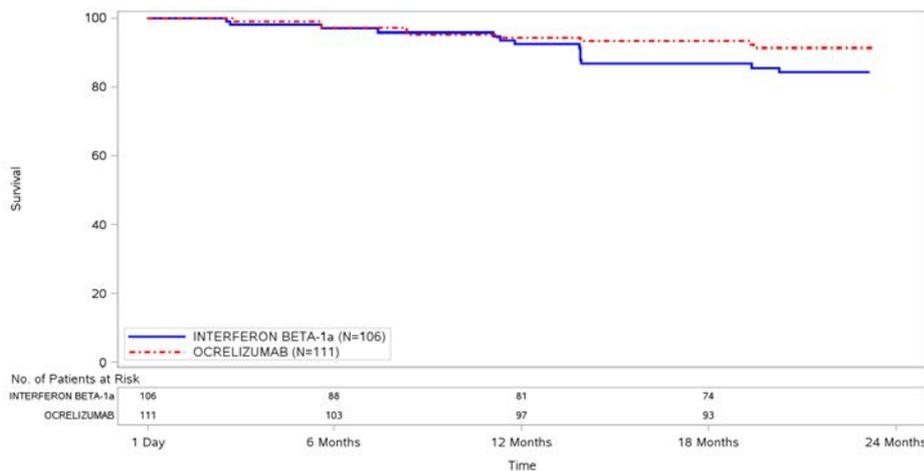


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Krankheitsprogression aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

B.2 – Forest Plots zu eigen berechneten Metaanalysen

Schweregrad der Behinderung (9-Hole Peg Test)

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
Schweregrad der Behinderung 9 hole peg test
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

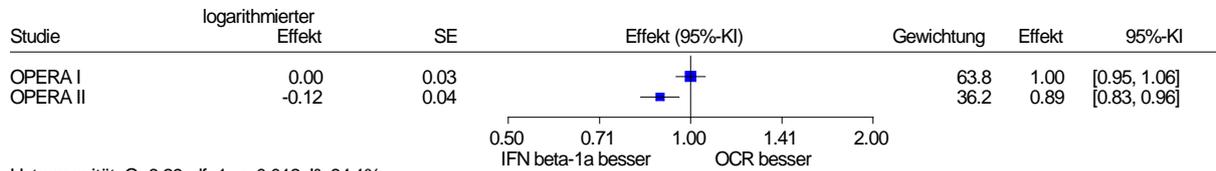


Abbildung 16: Metaanalyse zum Endpunkt Schweregrad der Behinderung (9-Hole Peg Test) aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Beeinträchtigung durch Fatigue (psychosozial)

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
Fatigue mFIS psychosozial
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

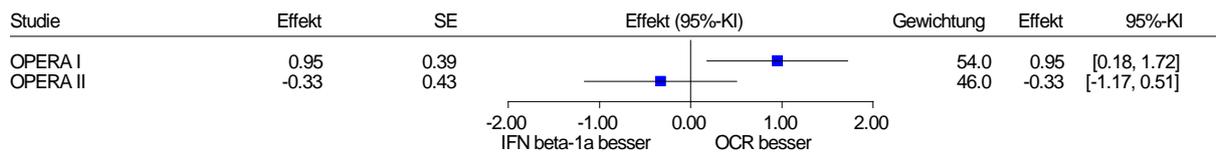


Abbildung 17: Metaanalyse zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Fatigue (psychosozial) aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

SF-36 (Vitalität)

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
SF-36 Vitalität
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

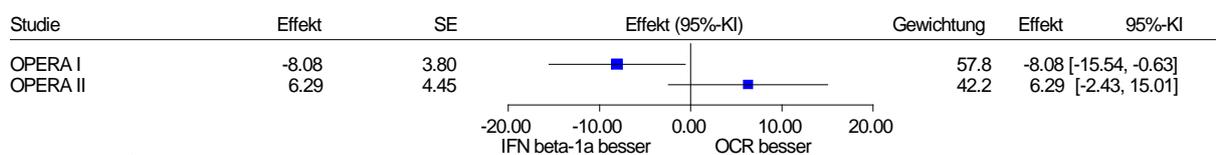
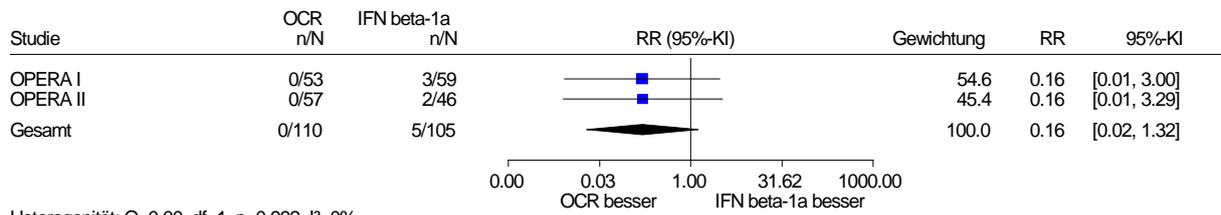


Abbildung 18: Metaanalyse zum Endpunkt SF-36 (Vitalität) aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Reaktionen an der Injektionsstelle

Ocrelizumab (OCR) vs. IFN beta-1a
 Reaktion an der Injektionsstelle
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $I^2=0.00$, $df=1$, $p=0.992$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.70, $p=0.089$

Abbildung 19: Metaanalyse zum Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle aus den Studien OPERA I und II (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) – Datenschnitte 20.04.2015 (OPERA I), 12.05.2015 (OPERA II)

Anhang C – Ergebnisse, Patientinnen und Patienten mit früher PPMS (Fragestellung 3)

C.1 – Kaplan-Meier-Kurve zur ORATORIO-Studie

Bestätigte Behinderungsprogression

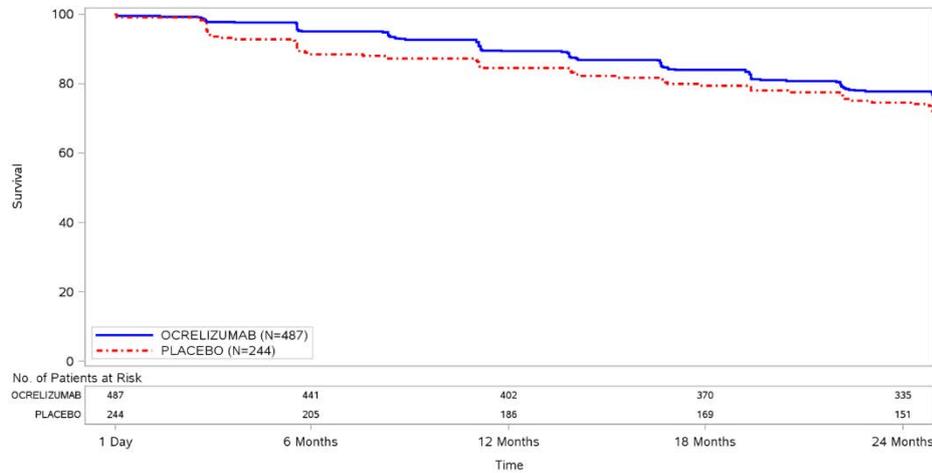


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Behinderungsprogression (mit Ersetzungsstrategie 1) aus der Studie ORATORIO (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) – Datenschnitt 24.07.2015

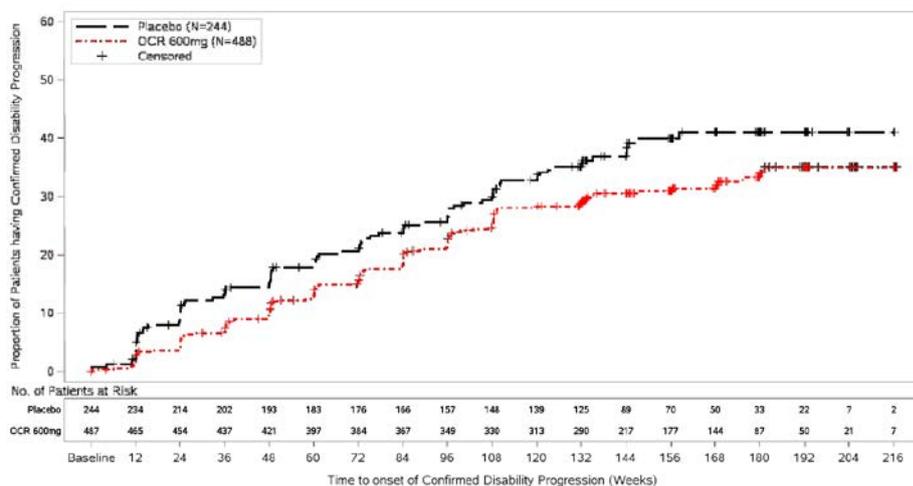


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. (nach 24 Wochen) bestätigten Behinderungsprogression (mit Ersetzungsstrategie 2) aus der Studie ORATORIO (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) – Datenschnitt 24.07.2015

C.2 – Nebenwirkungen ORATORIO Studie

Tabelle 51: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab + BSC N = 486	Placebo + BSC N = 239
ORATORIO		
Gesamtrate UEs	462 (95,1)	215 (90,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	339 (69,8)	162 (67,8)
Nasopharyngitis	110 (22,6)	65 (27,2)
Harnwegsinfektion	96 (19,8)	54 (22,6)
Grippe	56 (11,5)	21 (8,8)
Infektion der oberen Atemwege	53 (10,9)	14 (5,9)
Bronchitis	30 (6,2)	12 (5,0)
Gastroenteritis	20 (4,1)	12 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	263 (54,1)	104 (43,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	194 (39,9)	61 (25,5)
Kontusion	14 (2,9)	19 (7,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	181 (37,2)	98 (41,0)
Rueckenschmerzen	59 (12,1)	36 (15,1)
Schmerz in einer Extremität	33 (6,8)	25 (10,5)
Arthralgie	38 (7,8)	21 (8,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	19 (3,9)	12 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	174 (35,8)	79 (33,1)
Kopfschmerz	65 (13,4)	33 (13,8)
Schwindelgefühl	25 (5,1)	11 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	130 (26,7)	60 (25,1)
Ermüdung	27 (5,6)	24 (10,0)
Oedem peripher	26 (5,3)	12 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	126 (25,9)	60 (25,1)
Obstipation	23 (4,7)	12 (5,0)
Uebelkeit	19 (3,9)	16 (6,7)
Diarrhoe	23 (4,7)	12 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	89 (18,3)	59 (24,7)
Depression	37 (7,6)	30 (12,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab + BSC N = 486	Placebo + BSC N = 239
ORATORIO		
Schlaflosigkeit	27 (5,6)	12 (5,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	99 (20,4)	44 (18,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	87 (17,9)	35 (14,6)
Husten	29 (6,0)	8 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	56 (11,5)	28 (11,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	51 (10,5)	30 (12,6)
Gefäßerkrankungen	54 (11,1)	26 (10,9)
Hypertonie	25 (5,1)	9 (3,8)
Untersuchungen	58 (11,9)	20 (8,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	40 (8,2)	13 (5,4)
Augenerkrankungen	32 (6,6)	18 (7,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (6,8)	13 (5,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	29 (6,0)	16 (6,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (3,9)	12 (5,0)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 52: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab + BSC N = 486	Placebo + BSC N = 239
SOC^a		
PT^a		
ORATORIO		
Gesamtrate SUEs	99 (20,4)	53 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (6,2)	14 (5,9)
Pneumonie	6 (1,2)	2 (0,8)
Harnwegsinfektion	5 (1,0)	2 (0,8)
Urosepsis	2 (0,4)	3 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (3,9)	11 (4,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (1,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems	18 (3,7)	9 (3,8)
Multiple Sklerose Rezidiv	5 (1,0)	2 (0,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (1,6)	7 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (2,1)	3 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (1,2)	6 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,2)	3 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,0)	3 (1,3)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 53: Häufige Abbrüche wegen UEs (SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocrelizumab + BSC N = 486	Placebo + BSC N = 239
ORATORIO		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	20 (4,1)	8 (3,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (1,4)	1 (0,4)
Invasives duktales Mammakarzinom	2 (0,4)	0
Adenokarzinom der Zervix	0	1 (0,4)
Anaplastisches grosszelliges Lymphom	1 (0,2)	0
Brustkrebs	1 (0,2)	0
Endometriumkarzinom	1 (0,2)	0
Invasives Mammakarzinom	1 (0,2)	0
malignes fibroeses Histiozytom	1 (0,2)	0
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (0,8)	3 (1,3)
Arthritis infektiöes	0	1 (0,4)
Virushepatitis	0	1 (0,4)
infektiöese Kolitis	1 (0,2)	0
Meningitis aseptisch	0	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,2)	0
Harnwegsinfektion	1 (0,2)	0
Virusinfektion	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,4)	2 (0,8)
Multiple Sklerose Rezidiv	1 (0,2)	2 (0,8)
Optikusneuritis	1 (0,2)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,4)	1 (0,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (0,4)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (0,4)	0
Alopezie	1 (0,2)	0
Hautlaesion	1 (0,2)	0
Herzerkrankungen	1 (0,2)	0
Aortenklappeninsuffizienz	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,2)	0
Morbus Crohn	1 (0,2)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (0,4)
rheumatoide Arthritis	0	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0
Depression	1 (0,2)	0

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Häufige Abbrüche wegen UEs (SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich:
Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)
(Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der
Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl
ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Warnke, Clemens	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Frau Jutta Scheiderbauer, Deutscher Behindertenrat e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	ja
Herr Hendrik Schmitt, Deutsche MS Gesellschaft e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?