

IQWiG-Berichte – Nr. 645

**Ocrelizumab
(multiple Sklerose) –
Addendum zum Auftrag A18-06**

Addendum

Auftrag: A18-38
Version: 1.0
Stand: 11.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Addendum zum Auftrag A18-06

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-38

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Ulrike Seay
- Catharina Brockhaus
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu Fragestellung 2 (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)	2
2.2 Bewertung der Responderanalysen des SF-36	5
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8
Anhang A – Ergebnisse zum Endpunkt Schübe (Fragestellung 2).....	9
Anhang B – Responderanalysen des SF-36.....	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation, Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (vorbehandelte hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten).....	3
Tabelle 2: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, jährliche Schubrate) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten).....	9
Tabelle 4: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (therapienaive und vorbehandelte nicht hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten).....	10
Tabelle 5: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)	11

.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
EDSS	Expanded-Disability-Status-Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala)
MID	Minimal important Difference
PCS	Physical Component Summary (körperliche Summenskala)
PPMS	primär progrediente multiple Sklerose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMS	schubförmige multiple Sklerose
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.06.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-06 (Ocrelizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Ocrelizumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 A [2] für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit aktiver schubförmiger multipler Sklerose (RMS) die Studien OPERA I und OPERA II vorgelegt, sowie für Patientinnen und Patienten mit früher primär progredienter multipler Sklerose (PPMS) die Studie ORATORIO. Alle 3 Studien wurden für die Nutzenbewertung von Ocrelizumab herangezogen [1].

Für die Fragestellung 2 (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) hat der pU in seinem Dossier [2] Ergebnisse von Teilpopulationen der Studien OPERA I und OPERA II vorgelegt. Für diese Teilpopulationen fehlten jedoch insbesondere Angaben zu Art und Dauer der Vortherapien. So konnte nur auf Basis der Angaben zur Gesamtpopulation eingeschätzt werden, ob für alle Patientinnen und Patienten ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika erfolgte, wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefordert. Aufgrund der darauf beruhenden Unsicherheit wurde die Aussagesicherheit für Fragestellung 2 herabgestuft. Erst im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Daten bereitgestellt.

Darüber hinaus lagen in dem Dossier des pU für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) verschiedene Responderanalysen vor. Diese wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie nicht präspezifiziert waren und sich auch nicht aus der vom pU vorgelegten Literatur ableiten lassen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zu Fragestellung 2 beauftragt. Der Auftrag beinhaltet darüber hinaus die Bewertung, inwiefern aus den eingereichten Auswertungen zum SF-36 unter Berücksichtigung der Minimal important Difference (MID) von 5 abweichende Ergebnisse für die Nutzenbewertung resultieren.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung von Ocrelizumab [1] wurden folgende 3 Fragestellungen untersucht:

- 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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit RMS wurden in der Nutzenbewertung die Studien OPERA I und OPERA II und für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS die Studie ORATORIO herangezogen. In die Studien OPERA I und OPERA II wurden Erwachsene (18 bis 55 Jahre) eingeschlossen, die mindestens 2 dokumentierte Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre oder 1 Schub innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss sowie einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten. In beiden Studien wurde Ocrelizumab mit Interferon(IFN)- β 1a verglichen. In die Studie ORATORIO wurden Erwachsene (18 bis 55 Jahre) mit PPMS und einem EDSS-Wert von 3 bis 6,5 Punkten eingeschlossen. In der Studie wurde Ocrelizumab mit Placebo verglichen, alle Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich Best supportive Care (BSC). Eine ausführliche Beschreibung der Studien findet sich in der Dossierbewertung A18-06 [1].

In dem vorliegenden Addendum erfolgt in Abschnitt 2.1 zunächst die Bewertung der vom pU zu Fragestellung 2 nachgereichten Daten. Die Bewertung der Responderanalysen des SF-36 findet sich in Abschnitt 2.2.

2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu Fragestellung 2 (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten)

Für die Fragestellung 2 (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten) ist jeweils nur eine Teilpopulation der Studien OPERA I und OPERA II relevant. Für diese Teilpopulation legte der pU in seinem Dossier nur wenige Daten zu den Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Angaben zur Krankheitsschwere sowie zu Dauer und Art der Vortherapien fehlten völlig [2]. Aus diesem Grund blieb unklar, ob bei den in die Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Wechsel innerhalb der Basistherapeutika) adäquat umgesetzt wurde. Dieser Sachverhalt und die sich daraus ergebenden Konsequenzen sind in der Dossierbewertung A18-06 [1] ausführlich beschrieben. Obwohl die Limitationen der vom pU in seinem Dossier vorgelegten Auswertungen in der Dossierbewertung A18-06 klar benannt sind, hat der pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] die fehlenden Informationen nicht nachgeliefert. Im Zuge der mündlichen Anhörung [4] wurde deutlich, dass die fehlenden Informationen für die Bewertung des Zusatznutzens für die Fragestellung 2 unbedingt erforderlich sind und der pU hat nach der mündlichen

Anhörung weitere Daten zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen der OPERA-Studien bereitgestellt. Diese sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt. Die Angaben umfassen die Vorbehandlungen, die die Patientinnen und Patienten in den letzten 2 Jahren vor Studieneinschluss erhalten und vor Studieneinschluss abgesetzt haben.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation, Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN- β 1a (vorbehandelte hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten)

Studie Charakteristika Kategorie	Ocrelizumab	IFN- β 1a
OPERA I^a	N = 53	N = 59
INF- β 1a, i.m.	17 (32,1)	19 (32,2)
INF- β 1a, s.c.	5 (9,4)	3 (5,1)
INF- β 1b s.c.	10 (18,9)	15 (25,4)
Glatirameracetat	28 (52,8)	23 (39,0)
Immunglobulin	1 (1,9)	1 (1,7)
Mycophenolat Mofetil	0 (0)	1 (1,7)
OPERA II^a	N = 57	N = 46
INF- β 1a, i.m.	11 (19,3)	18 (39,1)
INF- β 1a, s.c.	2 (3,5)	4 (8,7)
INF- β 1b s.c.	20 (35,1)	6 (13,0)
Glatirameracetat	25 (43,9)	25 (54,3)
Natalizumab	1 (1,8)	0 (0)
Fingolimod	1 (1,8)	0 (0)
Azathioprin	1 (1,8)	0 (0)
OPERA I + OPERA II^a	N = 110	N = 105
INF- β 1a, i.m.	28 (25,5)	37 (35,2)
INF- β 1a, s.c.	7 (6,4)	7 (6,7)
INF- β 1b s.c.	30 (27,3)	21 (20,0)
Glatirameracetat	53 (48,2)	48 (45,7)
Natalizumab	1 (0,9)	0 (0)
Fingolimod	1 (0,9)	0 (0)
Immunglobulin	1 (0,9)	1 (1,0)
Mycophenolat Mofetil	0 (0)	1 (1,0)
Azathioprin	1 (0,9)	0 (0)
a: Die Vorbehandlung wurde für die letzten 2 Jahre vor Studienbeginn erhoben. Nur Medikamente, die vor Einnahme der Studienmedikation abgesetzt wurden, sind berücksichtigt worden. i.m.: intramuskulär; IFN- β : Interferon beta; MS: multiple Sklerose; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus		

Die Vorbehandlungen der Patientinnen und Patienten sind im Wesentlichen zwischen den Studienarmen der beiden Studien ausgeglichen. In der Studie OPERA I war der Anteil der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ca. 53 % im Ocrelizumab-Arm etwas höher als im IFN- β 1a-Arm mit ca. 39 %. In der Studie OPERA II war der Anteil der mit IFN- β 1a i.m. vorbehandelten Patientinnen und Patienten im IFN- β 1a-Arm mit ca. 39 % fast doppelt so hoch wie im Ocrelizumab-Arm mit ca. 19 %.

Die Daten zeigen insgesamt, dass in beiden Studien bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt wurde und somit die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht für die Nutzenbewertung verwertbar ist. Dies wird im Folgenden begründet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 2 ist Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung). Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie IFN- β 1a ausgewählt. Damit das Kriterium „Wechsel innerhalb der Basistherapeutika“ erfüllt ist, dürfen die in die relevante Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studieneintritt nicht mit IFN- β 1a vorbehandelt sein. Ein Wechsel lediglich der Applikationsform (von i. m. auf s. c.) oder in der Dosierung wird auch vom G-BA nicht als Wechsel innerhalb der Basistherapeutika im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie interpretiert [5].

In der Dossierbewertung A18-06 [1] wurde der Anteil der mit IFN- β 1a vorbehandelten Patientinnen und Patienten auf Basis der Angaben zur Gesamtpopulation auf < 20 % der für die Fragestellung 2 relevanten gesamten Teilpopulation geschätzt. Aufgrund dieser Schätzung wurde die Teilpopulation unter Berücksichtigung der sich ergebenden Unsicherheit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Um beurteilen zu können, ob tatsächlich zu Studieneinschluss ein Wechsel innerhalb der Basistherapien stattgefunden hat, wäre insbesondere die unmittelbar vor Studieneinschluss gegebene Therapie relevant. Die Angaben des pU umfassen aber alle Therapien, die die Patientinnen und Patienten in den letzten 2 Jahren vor Studieneinschluss erhalten haben. Aufgrund von möglichen Doppelzählungen lässt sich somit lediglich eine Spanne von Patientinnen und Patienten angeben, die vor Studieneinschluss IFN- β 1a vorbehandelt waren und somit keinen Wechsel der Basistherapie erfahren haben. Auf Basis der jetzt vorliegenden Informationen wird deutlich, dass der Anteil der mit IFN- β 1a vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in der Studie OPERA I zwischen 29,5 % und 39,3 %, in der Studie OPERA II zwischen 23,3 % und 34,0 % liegt. In dieser Teilpopulation ist somit die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht adäquat umgesetzt. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation kann daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Erforderlich

wären Auswertungen der Teilpopulation ohne diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit IFN- β 1a (i.m. oder s.c.) vorbehandelt sind.

Vom pU vorgelegte Auswertungen nur zu einem Endpunkt

Der pU legt, ebenfalls im Nachgang der mündlichen Anhörung, Auswertungen einer Teilpopulation vor, in die nur diejenigen Patientinnen und Patienten eingingen, die mit Glatirameracetat oder INF- β 1b vorbehandelt waren. Dies sind 78 Patientinnen und Patienten im Ocrelizumab-Arm und 64 Patientinnen und Patienten im IFN- β 1a-Arm. Auswertungen dieser Patientinnen und Patienten bilden die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und könnten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Allerdings legt der pU nur für den Endpunkt Krankheitsschübe, operationalisiert als jährliche Schubrate, eine solche Analyse vor und dies auch nur gepoolt für die beiden OPERA-Studien. Auswertungen auf Basis der Einzelstudien sowie zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten fehlen.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Dem pU ist offensichtlich bekannt, welche Patientinnen und Patienten in die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation einzuschließen sind. Dem pU sind außerdem die für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte bekannt. Es ist unklar, warum der pU selektiv nur einen Endpunkt berichtet.

Auf Basis des Ergebnisses nur zu einem einzigen, selektiv berichteten Endpunkt ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die Nutzenbewertung nicht möglich. Das vom pU isoliert vorgelegte Ergebnis für den Endpunkt Krankheitsschübe wird nicht für die Bewertung herangezogen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist ergänzend in Anhang A dargestellt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die vom pU in seinem Dossier [2] und nach der mündlichen Anhörung [6] vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS nicht relevant. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS keine relevanten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Bewertung der Responderanalysen des SF-36

Der pU legt in seinem Dossier [2] für alle 3 Fragestellungen Responderanalysen der Summenscores des SF-36 vor (Mental Component Summary [MCS] und Physical Component Summary [PCS]) vor. Diese Responderanalysen waren weder in den Studien OPERA I und II noch in der Studie ORATORIO präspezifiziert. Aus der vom pU zitierten Literatur [7] lässt

sich nicht ableiten, dass die vom pU herangezogenen Responsekriterien für die vorliegende Indikation inhaltlich begründet sind. Für die Nutzenbewertung sind die vom pU vorgelegten Responderanalysen daher nicht relevant, sondern die in der Nutzenbewertung dargestellten a priori geplanten Analysen der Mittelwertdifferenzen. Die Responderanalysen zum Responsekriterium Verschlechterung um ≥ 5 Punkte sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 in Anhang B ergänzend dargestellt. Für Fragestellung 2 liegen keine relevanten Auswertungen zum SF-36 vor (siehe Abschnitt 2.1).

Einfluss der Responderanalysen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung

Auftragsgemäß wird im Folgenden erläutert, inwiefern sich das Ergebnis der Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der Responderanalysen zum SF-36 ändern würde.

Wie in Anhang B dargestellt, liegen zum einen Auswertungen für die körperliche Summenskala (PCS) und die mentale Summenskala (MCS) vor und zum anderen für jede Summenskala jeweils Auswertungen mit und ohne Ersetzung fehlender Werte.

In der Metaanalyse der OPERA-Studien (Fragestellung 1) zeigt sich für die PCS in der Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab, in der Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse zum PCS sind somit nicht robust. Für die MCS zeigen sich in der Metaanalyse der OPERA-Studien in keiner Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie ORATORIO (Fragestellung 3) zeigen sich weder für den PCS noch für den MCS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt würde sich – unabhängig von der Validität des Responsekriteriums – das Ergebnis der Nutzenbewertung selbst bei Berücksichtigung der Responderanalysen weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 3 ändern.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ocrelizumab aus der Dossierbewertung A18-06 für Fragestellung 2 (vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten): Der Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A18-06.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-06 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
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 ^c	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)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care ^d	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: Änderungen, die sich im Vergleich zur Dossierbewertung ergeben haben, sind fett markiert. c: 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. d: 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			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-06 [online]. 27.04.2018 [Zugriff: 03.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 619). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-06_Ocrelizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Ocrelizumab (OCREVUS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.02.2018 [Zugriff: 07.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#tab/nutzenbewertung>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 619: Ocrelizumab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-06. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Ocrelizumab: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenographisches Wortprotokoll. [Demnächst Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#stellungnahmeverfahren>].
5. 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.
6. Roche Pharma. 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 (OPERA I) + WA21093 (OPERA II); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
7. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care 2003; 41(5): 582-592.

Anhang A – Ergebnisse zum Endpunkt Schübe (Fragestellung 2)

Tabelle 3: 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							
Krankheitsschübe							
jährliche Schubrate							
OPERA I ^b					k. A.		
OPERA II ^b					k. A.		
Gesamt ^b	78	19 / 134,9	0,14 [0,08; 0,25]	64	33 / 100,0	0,32 [0,18; 0,57]	0,43 [0,20; 0,94]; 0,034 ^c
a: adjustierte jährliche Schubrate, Effektmaß, KI und p-Wert: vermutlich Negativ-Binomialmodell, adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn							
b: Patientinnen und Patienten, die mit Glatirameracetat und Betaferon vorbehandelt wurden							
c: Berechnung durch IPD-Metaanalyse							
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; IPD: Individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Krankheitsschübe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Anhang B – Responderanalysen des SF-36

Tabelle 4: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (therapienaive und vorbehandelte nicht hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Kriterium Studie	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 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36 PCS					
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^b)					
OPERA I	283	53 (18,7)	253	59 (23,3)	0,80 [0,58; 1,11]; 0,186
OPERA II	254	41 (16,1)	237	51 (21,5)	0,75 [0,52; 1,09]; 0,128
Gesamt					0,78 [0,61; 0,99]; 0,044 ^c
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^d)					
OPERA I	330	53 (16,1)	317	59 (18,6)	0,88 [0,63; 1,23]; 0,443
OPERA II	328	41 (12,5)	334	51 (15,3)	0,81 [0,56; 1,19]; 0,286
Gesamt					0,84 [0,66; 1,09]; 0,190 ^c
SF-36 MCS					
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^b)					
OPERA I	283	58 (20,5)	253	56 (22,1)	0,93 [0,67; 1,28]; 0,651
OPERA II	254	61 (24,0)	237	56 (23,6)	1,02 [0,74; 1,39]; 0,917
Gesamt					0,97 [0,78; 1,22]; 0,815 ^c
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^d)					
OPERA I	330	58 (17,6)	317	56 (17,7)	0,99 [0,71; 1,39]; 0,969
OPERA II	328	61 (18,6)	334	56 (16,8)	1,10 [0,79; 1,52]; 0,585
Gesamt					1,05 [0,83; 1,32]; 0,702 ^c
a: Effektschätzer, KI und p-Wert: adjustiert nach geografischer Region (US vs. RoW) und EDSS zu Studienbeginn (< 4,0 vs. ≥ 4,0) b: Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Baseline und / oder fehlendem Wert zu Woche 96 wurden von der Analyse ausgeschlossen. c: Berechnung durch IPD-Metaanalyse d: Alle Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 96, aber mit verfügbarem Wert zu Baseline, sind in der Analyse als Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (d. h. „keine Verschlechterung“) ersetzt worden. EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperliche Summenskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RoW: Rest of World; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire; US: United States; vs.: versus					

Tabelle 5: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Kriterium	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 ^a
ORATORIO					
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36 PCS					
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^b)					keine verwertbaren Daten ^c
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^d)	437	74 (16,9)	220	43 (19,5)	0,86 [0,62; 1,21]; 0,397
SF-36 MCS					
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^b)					keine verwertbaren Daten ^c
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^d)	437	69 (15,8)	220	45 (20,5)	0,77 [0,55; 1,08]; 0,135
a: Effektschätzer, KI und p-Wert: adjustiert nach geografischer Region (US vs. RoW) und Alter zu Studienbeginn (≤ 45 vs. > 45) b: Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Baseline und / oder fehlendem Wert zu Woche 120 wurden von der Analyse ausgeschlossen. c: Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 % werden die Daten nicht dargestellt. d: Alle Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 120, aber mit verfügbarem Wert zu Baseline, sind in der Analyse als Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (d. h. „keine Verschlechterung“) ersetzt worden. BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperliche Summenskala; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RoW: Rest der Welt; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire; vs.: versus					