

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 – Ocrelizumab

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ocrelizumab wie folgt ergänzt:**

Ocrelizumab

Beschluss vom: 2. August 2018

In Kraft getreten am: 2. August 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

Ocrevus[®] ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

Ocrevus[®] ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Interferon beta-1a:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, einem Wechsel innerhalb der Basistherapeutika:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

¹ 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 und muss begründet werden.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

Studie OPERA I und OPERA II: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a²

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | IFN-β 1a | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a | | |
|--|-------------|----------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------------|--|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert | | |
| 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 | | |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe Alter | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
| | N | n / Patien tenjah re | Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^c | N | n / Patien tenjah re | Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^c | Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^c |
| Morbidität | | | | | | | |
| Krankheitsschübe (EDSS basiert) | | | | | | | |
| jährliche 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 |
| < 40 Jahre | 244 | k. A. | 0,12 [0,09; 0,16] | 243 | k. A. | 0,26 [0,20; 0,33] | 0,45 [0,30; 0,67]; < 0,001 ^d |
| ≥ 40 Jahre | 166 | k. A. | 0,17 [0,12; 0,23] | 168 | k. A. | 0,24 [0,18; 0,32] | 0,69 [0,45; 1,08]; 0,101 ^d |

² Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-06), Version 1.0, Stand: 27.04.2018 bzw. aus dem IQWiG-Addendum A18-38, Version 1.0, Stand: 11.07.2018

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe Alter | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
|---|-------------|---------------------------------|--|----------|---------------------------------|--|---|
| | N | n / Patien- tenjah- re | Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^c | N | n / Patien- tenjah- re | Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^c | Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^c |
| 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 |
| < 40 Jahre | 252 | k. A. | 0,13 [0,09; 0,17] | 241 | k. A. | 0,30 [0,24; 0,39] | 0,42 [0,29; 0,63]; < 0,001 ^d |
| ≥ 40 Jahre | 165 | k. A. | 0,16 [0,11; 0,21] | 177 | k. A. | 0,20 [0,15; 0,27] | 0,77 [0,50; 1,18]; 0,229 ^d |
| Gesamt | | | | | | | 0,58 [0,46; 0,73]; < 0,001 ^e |
| Gesamt | | | | | | Interaktion | p-Wert = 0,020 |
| < 40 Jahre | | | | | | | 0,44 [0,33; 0,58]; < 0,001 ^e |
| ≥ 40 Jahre | | | | | | | 0,73 [0,53; 0,99]; 0,043 ^e |
| <i>jährliche Schubrate nach Schweregrad – mittelschwer / schwer</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 ^g |
| <i>jährliche Schubrate nach Schweregrad – schwer</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 ^g |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | IFN-β 1a | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a | | |
|--|----------------|--|--|--|--|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n1 (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n1 (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert | | |
| <i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i> | | | | | | | |
| OPERA I | 346 | n. e. 56 (16,2) | 336 | n. e. 94 (28,0) | 0,53 [0,38; 0,74]; <0,001 ^h | | |
| 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 ^h | | |
| Gesamt | | | | | 0,55 [0,44; 0,70]; <0,001 ^e | | |
| <i>bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)^l</i> | | | | | | | |
| OPERA I | 346 | n. e. 20 (5,8) | 336 | n. e. 29 (8,6) | 0,63 [0,35; 1,11]; 0,104 ^h | | |
| OPERA II | 342 | n. e. 26 (7,6) | 356 | n. e. 39 (11,0) | 0,65 [0,40; 1,07]; 0,089 ^h | | |
| Gesamt | | | | | 0,64 [0,44; 0,93]; 0,019 ^e | | |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
| | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderun g zu Woche 96 MW ^l (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^l |
| <i>Schweregrad der Behinderung</i> | | | | | | | |
| <i>MSFC-z-Score^{lll}</i> | | | | | | | |
| 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 ^e Hedges' g: 0,16 [0,04; 0,29] ⁿ |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
|---|----------------|---|--|----------------|---|---|---|
| | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderun g zu Woche 96 MW ^l (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^l |
| Timed 25-Foot Walk ^{o,p} | | | | | | | |
| OPERA I | 284 | – | 1,07 [1,01; 1,13] ^q | 262 | – | 1,07 [1,02; 1,14] ^q | ROM: 0,99 [0,94; 1,06]; k. A. ^r |
| OPERA II | 262 | – | 1,06 [1,00; 1,12] ^q | 241 | – | 1,14 [1,08; 1,21] ^q | ROM: 0,93 [0,87; 0,99]; k. A. ^r |
| Gesamt | | | | | | | ROM: 0,96 [0,92; 1,01] ^e ; k. A. |
| 9-Hole Peg Test ^{o,p} | | | | | | | |
| OPERA I | 283 | – | 0,95 [0,93; 0,97] ^q | 262 | – | 0,96 [0,94; 0,98] ^q | ROM: 0,99 [0,96; 1,02]; k. A. ^r |
| OPERA II | 259 | – | 0,94 [0,92; 0,97] ^q | 243 | – | 0,98 [0,95; 1,00] ^q | ROM: 0,97 [0,94; 1,00]; k. A. ^r |
| Gesamt | | | | | | | ROM: 0,98 [0,96; 1,00] ^e ; k. A. |
| PASAT ⁱⁱⁱ | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Beeinträchtigung durch Fatigue | | | | | | | |
| mFIS Gesamtscore ^p | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Fatigue mFIS kognitiv ^p | | | | | | | |
| 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 | 13,07 (10,19) | -0,37 (0,52) | 237 | 14,17 (9,93) | -1,03 (0,54) | 0,66 [-0,51; 1,84]; 0,268 |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
|--|----------------|---|--|----------------|---|---|--|
| | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderun g zu Woche 96 MW ^l (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^l |
| Gesamt | | | | | | | -0,15 [-0,99; 0,70]; 0,735 ^e |
| Fatigue mFIS physisch ^p | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Fatigue mFIS psychosozial ^p | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^m) | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| SF-36 | | | | | | | |
| SF-36 PCS ^m | | | | | | | |
| 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 ^e Hedges' g: 0,18 [0,06; 0,30] ⁿ |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | IFN-β 1a | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a | | |
|--|----------------|---|--|----------------------------------|---|--|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert ^s | | |
| SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^y) | | | | | | | |
| 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 ^e | | |
| SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^y) | | | | | | | |
| 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 ^e | | |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
| | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^l |
| SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 körperliche Rollenfunktion ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
|--|----------------|---|--|----------------|---|--|--|
| | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | N ^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^l |
| SF-36 körperliche Schmerzen ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 MCS ^{III} | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | | RR [95 %-KI]; p-Wert ^s |
| SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^l) | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^l) | | | | | | | |
| 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 ^e |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab | | | IFN-β 1a | | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
| | N^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW^l (SE) | N^k | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 96 MW^l(SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert^l |
| SF-36 Vitalität ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 soziale Funktionsfähigkeit ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 emotionale Rollenfunktion ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |
| SF-36 psychisches Wohlbefinden ^m | | | | | | | |
| 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 ^e |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe Alter | Ocrelizumab | | IFN-β 1a | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
|--|-------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs | | | | | |
| 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 ^w |
| < 40 Jahre | 205 | 8 (3,9) | 196 | 14 (7,1) | 0,55 [0,23; 1,27] 0,162 ^w |
| ≥ 40 Jahre | 140 | 15 (10,7) | 138 | 8 (5,8) | 1,85 [0,81; 4,22] 0,145 ^w |
| OPERA II | 342 | 24 (7,0) | 356 | 31 (8,7) | 0,81 [0,48; 1,34]; 0,409 ^w |
| < 40 Jahre | 213 | 9 (4,2) | 209 | 16 (7,7) | 0,55 [0,25; 1,22] 0,142 ^w |
| ≥ 40 Jahre | 129 | 15 (11,6) | 147 | 15 (10,2) | 1,14 [0,58; 2,24] 0,705 ^w |
| Gesamt | | | | | 0,89 [0,61; 1,30]; 0,557 ^e |
| Gesamt | | | | Interaktion [†] : | p-Wert = 0,018 |
| < 40 Jahre | | | | | 0,55 [0,31; 0,98] 0,043 ^e |
| ≥ 40 Jahre | | | | | 1,39 [0,83; 2,33] 0,210 ^e |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| OPERA I | 345 | 10 (2,9) | 334 | 20 (6,0) | 0,48 [0,23; 1,02]; 0,056 ^w |
| OPERA II | 342 | 15 (4,4) | 356 | 23 (6,5) | 0,68 [0,36; 1,28]; 0,231 ^w |
| Gesamt | | | | | 0,59 [0,36; 0,95]; 0,030 ^e |

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe Alter | Ocrelizumab | | IFN-β 1a | | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a |
|--|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Grippeähnliche Erkrankung | | | | | |
| OPERA I | 345 | 13 (3,8) | 334 | 70 (21,0) | 0,18 [0,10; 0,32]; < 0,001 ^w |
| OPERA II | 342 | 22 (6,4) | 356 | 84 (23,6) | 0,27 [0,17; 0,43]; < 0,001 ^w |
| Gesamt | | | | | 0,23 [0,16; 0,33]; < 0,001 ^b |
| Reaktion an der Injektionsstelle | | | | | |
| OPERA I | 345 | 0 (0,0) | 334 | 13 (3,9) | 0,04 [0; 0,60]; < 0,001 ^x |
| OPERA II | 342 | 2 (0,6) | 356 | 26 (7,3) | 0,08 [0,02; 0,33]; < 0,001 ^w |
| Gesamt | | | | | 0,05 [0,01; 0,22]; < 0,001 ^e |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | | | | | |
| OPERA I | 345 | 98 (28,4) | 334 | 20 (6,0) | 4,74 [3,00; 7,49]; < 0,001 ^w |
| OPERA II | 342 | 128 (37,4) | 356 | 43 (12,1) | 3,10 [2,27; 4,23]; < 0,001 ^w |
| Gesamt | | | | | 3,61 [2,79; 4,67]; < 0,001 ^e |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^y | | | | | |
| OPERA I | 345 | 186 (53,9) | 334 | 175 (52,4) | 1,03 [0,89; 1,19]; 0,692 ^w |
| OPERA II | 342 | 200 (58,5) | 356 | 181 (50,8) | 1,15 [1,00; 1,32]; 0,043 ^w |
| Gesamt | | | | | 1,09 [0,99; 1,20]; 0,083 ^e |
| Depression | | | | | |
| OPERA I | 408 ^z | 30 (7,4) | 409 ^z | 24 (5,9) | 1,25 [0,75; 2,11] ⁿ ; k. A. |
| OPERA II | 417 ^z | 34 (8,2) | 417 ^z | 30 (7,2) | 1,13 [0,71; 1,82] ⁿ ; k. A. |
| Gesamt | | | | | 1,19 [0,84; 1,68]; 0,337 ^g |

- a: klinischer Datenschnitt: OPERA I (2. April 2015) und OPERA II (12. Mai 2015)
 b: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ
 c: adjustierte jährliche Schubrate, Effektmaß, KI und p-Wert: Negativ-Binomialmodell, adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn
 d: jährliche Schubrate, Effektmaß, KI und p-Wert: Negativ-Binomialmodell
 e: Berechnung durch IPD-Metaanalyse
 f: Likelihood-Ratio-Test
 g: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt
 h: Effektmaß, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und EDSS zu Studienbeginn; p-Wert: Log-Rank-Test
 i: Ereigniszeitanalysen mit Ersetzung fehlender Werte nach Ersetzungsstrategie 1
 k: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 l: Effektschätzer, SE, KI und p-Wert: ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn
 m: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Ocrelizumab
 n: Berechnung des IQWiG
 o: vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert als Zielvariable
 p: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Ocrelizumab
 q: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI
 r: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte
 s: Effektschätzer, KI und p-Wert: adjustiert nach geografischer Region (US vs. RoW) und EDSS zu Studienbeginn (< 4,0 vs. ≥ 4,0)
 t: Patienten mit fehlendem Wert zu Baseline und / oder fehlendem Wert zu Woche 96 wurden von der Analyse ausgeschlossen.
 u: Alle Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 96, aber mit verfügbarem Wert zu Baseline, sind in der Analyse als Patienten ohne Ereignis (d. h. „keine Verschlechterung“) ersetzt worden.
 w: Effektschätzer, 95 %-KI: generalisiertes Lineares Regressionsmodell; p-Wert: Wald-Test
 x: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
 y: 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.
 z: Die Werte beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie.

ANCOVA: Analysis of Covariance; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MCS: mentale Summenskala; MSFC: Multiple Sclerosis functional Composite; MW: Mittelwert; n: Anzahl Krankheitsschübe; n1: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; ROM: Ratio of Means; RoW: Rest of World; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹:

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:

Studie ORATORIO: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC²

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ocrelizumab + BSC | | | Placebo + BSC | | | Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC |
|--|-------------------|--|--------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Mortalität | | | | | | | |
| Gesamt mortalität (27. Juli 2015) | 486 | 4 (0,8) | | 239 | 1 (0,4) | | POR: 1,80 [0,28; 11,70] ^a ; 0,618 ^b |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab + BSC | | | Placebo + BSC | | | Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC |
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n1 (%) | | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n1 (%) | | HR [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^d |
| Morbidität | | | | | | | |
| Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) nach 24 Wochen | | | | | | | |
| Ersetzungsstrategie 1 ^e | 487 | n. e. 128 (26,3) | | 244 | n. e. 71 (29,1) | | 0,82 [0,62; 1,10]; 0,188 |
| Ersetzungsstrategie 2 ^f | 487 | n. e. 144 (29,6) | | 244 | n. e. 87 (35,7) | | 0,75 [0,58; 0,98]; 0,037 |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab + BSC | | | Placebo + BSC | | | Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC |
| | N ^g | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 120 MW (SE) | N ^g | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 120 MW (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Schweregrad der Behinderung | | | | | | | |
| MSFC-z-Score ^h | 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 ⁱ |
| Timed 25-Foot Walk ^{k,1} | 397 | - | 1,31 [1,20; 1,42] ^m | 174 | - | 1,39 [1,24; 1,56] ^m | 0,94 [0,84; 1,05] k. A. ⁿ |
| 9-Hole Peg Test ^{k,1} | 400 | - | 1,04 [1,01; 1,07] ^m | 172 | - | 1,08 [1,04; 1,13] ^m | 0,96 [0,92; 1,00] k. A. ⁿ |
| PASAT ^l | 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 ⁱ |
| Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS): | | | | keine verwertbaren Daten ^o | | | |

| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): | | keine verwertbaren Daten ^o | | | |
|--|-------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|---|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| SF-36: | | keine verwertbaren Daten ^o | | | |
| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Ocrelizumab + BSC | | Placebo + BSC | | Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC |
| | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | N | Patienten mit Ereignis n1 (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs | 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 |
| <p>a: Berechnung des IQWiG, asymptotisch b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) c: HR, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und Alter d: p-Wert: Log-Rank-Test e: 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 pharmazeutischen Unternehmers wird diese Ersetzungsstrategie als „ohne Imputation“ bezeichnet. f: Für 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 pharmazeutischen Unternehmers wird diese Ersetzungsstrategie als „mit Imputation“ bezeichnet. g: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. h: positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an i: Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) k: negative Veränderung zeigt eine Verbesserung an l: vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert m: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI n: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte o: Da der Anteil der in der jeweiligen relevanten Analyse nicht berücksichtigten 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; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSFC: Multiple</p> | | | | | |

Sclerosis functional Composite; MW: Mittelwert; n1: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: körperliche Summenskala; POR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:
ca. 134 000 - 149 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹:
ca. 15 500 - 17 000 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:
ca. 15 800 - 16 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ocrevus® (Wirkstoff: Ocrelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf

Der Beginn und die Überwachung der Therapie mit Ocrelizumab darf nur von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchgeführt werden.

In den Studien OPERA I und OPERA II zeigten sich Vorteile für Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a in beiden Altersgruppen (sowohl für Patienten < 40 Jahre als auch für Patienten ≥ 40 Jahre). Sie waren jedoch zum Teil für ältere Patienten schwächer ausgeprägt als für jüngere. Dies schränkt gleichwohl die ärztliche Entscheidung im individuellen Behandlungsfall nicht ein.

Patienten über 55 Jahre waren, wie in anderen Studien mit MS-Therapeutika, auch in den Studien mit Ocrelizumab nicht eingeschlossen worden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Ocrelizumab | 31.426,12 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 150,30 € |
| Gesamt | 31.576,42 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Interferon beta-1a | 19.933,42 € |
| Interferon beta-1b | 16.029,11 € |
| Glatirameracetat | 11.263,55 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Ocrelizumab | 31.426,12 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 150,30 € |
| Gesamt | 31.576,42 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Therapiewechsel auf Alemtuzumab oder Natalizumab oder Fingolimod | |
| Alemtuzumab | 50.232,90 € (Jahr 1) 30.139,74 € (Jahr 2) |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 58,00 € |
| Gesamt | 50.290,90 € (Jahr 1) 30.197,74 € (Jahr 2) |
| Fingolimod | 22.142,50 € |
| Natalizumab | 29.781,70 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|----------------------------------|
| Wechsel innerhalb der Basistherapeutika, sofern geeignet | |
| Interferon beta-1a | 19.933,42 € |
| Interferon beta-1b | 16.029,11 € |
| Glatirameracetat | 11.263,55 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Ocrelizumab | 31.426,12 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 150,30 € |
| Gesamt | 31.576,42 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---|---|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ocrelizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 2 | 142,00 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b) | | | | |
| Alemtuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 5 (Jahr 1) 3 (Jahr 2) | 355,00 € 213,00 € |
| Natalizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 13 | 923,00 € |

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken