

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 – Ocrelizumab

Vom 2. August 2018

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ocrelizumab (Ocrevus®) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 9 |
| 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 21 |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 22 |
| 2.4 Therapiekosten | 23 |
| 3. Bürokratiekosten | 28 |
| 4. Verfahrensablauf | 28 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ocrelizumab ist der 1. Februar 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. Januar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ocrelizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ocrelizumab (Ocrevus®) gemäß Fachinformation

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).

2.1.2 Zweckmäßige 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

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie²:

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)

- 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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² 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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen sind neben Ocrelizumab grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Peginterferon beta-1a sowie Teriflunomid. Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) unterschieden werden. Es kommen daher nicht ausschließlich Arzneimittel in Betracht, die für beide Unterformen zugelassen sind, sondern auch Arzneimittel, die nur für die RRMS zugelassen sind. Für die rSPMS sind ausschließlich Interferon beta-1a und Interferon beta-1b zugelassen. Zudem unterscheiden sich die Formulierungen der Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe zum Teil hinsichtlich einer erforderlichen Vorbehandlung und der Krankheitsaktivität.

Zur Behandlung der primär progredienten Multiplen Sklerose sind außer dem zu bewertenden neuen Wirkstoff Ocrelizumab keine anderen Wirkstoffe zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose hat der G-BA folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gefasst:

- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018, 21. Juni 2018
- Fingolimod: Beschlüsse nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015, 18. Dezember 2014, 19. Mai 2016
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 21. Juni 2012

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Teriflunomid und Cladribin nicht belegt. Für Fingolimod ist der

Zusatznutzen außer für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, für die ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a vorliegt, nicht belegt.

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Für das Anwendungsgebiet primäre Multiple Sklerose (PPMS) im Speziellen hat der G-BA keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gefasst.

zu 4. Vom Anwendungsgebiet des zu bewertenden Wirkstoffs Ocrelizumab ist neben der schubförmigen MS (RMS) auch die frühe primär progrediente Form der Multiplen Sklerose (PPMS) umfasst. Somit sind bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschiedliche Patiententeilpopulationen zu berücksichtigen.

RMS:

Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) unterschieden werden. Im Anwendungsgebiet von Ocrelizumab wird jedoch nicht auf diese beiden Unterformen explizit abgestellt, sondern die Zulassung bezieht sich auf die RMS im Allgemeinen. Eine Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Verlaufsformen ist vor dem Hintergrund fehlender eindeutiger Kriterien und Patientencharakteristika und einem fließenden Übergang von der RRMS zur rSPMS erschwert und in der Regel nur post-hoc möglich. Aufgrund dessen wird auch im Rahmen der Nutzenbewertung die Patientenpopulation der RMS Patienten als Gesamtheit betrachtet und es wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für die Unterformen RRMS und rSPMS bestimmt, sondern es ist bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Zulassung der unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der Krankheitsstadien und -schweregrade (leichter/moderater bis hochaktiver Verlauf) ist die Zulassung von Ocrelizumab auf die aktive Verlaufsform beschränkt. Es wird auf Basis des Anwendungsgebietes und des durch die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel vorgeschriebenen sowie in den Leitlinien empfohlenen Therapiealgorithmus eine Unterscheidung hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (aktiv, hochaktiv) vorgenommen. Insbesondere für die RRMS machen die zur Verfügung stehenden zugelassenen Behandlungsoptionen eine Differenzierung der Patienten nach Vorbehandlung und Krankheitsaktivität unter Berücksichtigung der Zulassung der verfügbaren Arzneimittel notwendig. Für rSPMS Patienten wäre nach einer Vorbehandlung mit einem Interferon lediglich ein Wechsel auf das jeweils andere Interferon möglich.

Die sich ergebenden Therapiesituationen bedingen eine differenzierte Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der zu definierenden Patiententeilpopulationen.

Glucocorticoide stellen die Therapie der ersten Wahl bei einem akuten Schub dar, werden jedoch für die Schubprophylaxe nicht empfohlen und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie für keine der Patiententeilpopulationen in Frage.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet von Ocrelizumab umfassten Patiententeilpopulation angezeigt. Mitoxantron ist indiziert für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS

von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einem Punkt in 18 Monaten, befinden. Azathioprin ist bei schubförmiger Multipler Sklerose angezeigt, wenn eine immunmodulatorische Therapie und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Azathioprin und Mitoxantron kommen aufgrund des Anwendungsgebietes, der Evidenz und des therapeutischen Stellenwertes als Reservepräparate in der Behandlung der RRMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Für Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben sind sowohl Interferon beta-1a und -1b als auch Azathioprin zugelassen. Hierbei ist zu beachten, dass das Fertigarzneimittel Avonex® als einziges Beta-Interferon nicht für die SPMS zugelassen ist. Azathioprin wird jedoch als Reservemedikation angesehen und ist nur indiziert, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist. Aufgrund dessen wird Azathioprin auch für die rSPMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Glatirameracetat ist unter Berücksichtigung der Zulassung nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter Multipler Sklerose. Glatirameracetat kommt damit entsprechend in der Patientenpopulation a) nur für Patienten mit RRMS in Frage.

Zu 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:

Für diese Patientengruppe stehen gemäß Zulassung und unter Berücksichtigung des zuvor Erläuterten folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Peginterferon beta-1a sowie Teriflunomid.

Für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid liegen die Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat) ist für keinen der beiden Wirkstoffe belegt. Zudem lassen sich aus den der Zulassung und der Nutzenbewertung zu Grunde gelegten Studien keine Aussagen für die Patientenpopulation „Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ ableiten, da die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten keine krankheitsmodifizierende Therapie vor Studieneinschluss erhalten hatte. Insgesamt kommen die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid weder für unvorbehandelte (Teilpopulation der Patientenpopulation a)) noch für vorbehandelte Patienten (Patientenpopulation b)) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zur Behandlung der RMS bei Erwachsenen stehen neben neueren Wirkstoffen die im klinischen Alltag bewährten Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswegen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m., Plegridy® [pegyliertes Interferon beta-1a] s.c.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben (zum

Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich eines Applikationsweges zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (INF-β 1a, s.c.) und Avonex® (INF-β 1a, i.m.) wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in dem Ausmaß einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zugunsten eines der Präparate nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von pegyliertem Interferon-beta ist bislang ausschließlich gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten gegenüber nicht-pegyliertem Interferon oder Wirksamkeitsdaten bei einem Wechsel von nicht-pegyliertem Interferon liegen gemäß Fachinformation nicht vor. Somit liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils eines Fertigarzneimittels vor.

Für Cladribin liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Cladribin ist zugelassen für Patienten mit RMS, die eine hochaktive Erkrankung aufweisen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist weder für unvorbehandelte noch für vorbehandelte Patienten belegt. Zudem ist der Wirkstoff erst seit 2017 in Deutschland zur Behandlung der Multiplen Sklerose verfügbar. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Nutzenbewertung, der Evidenzlage und der Neuheit des Wirkstoffes zur Behandlung der Multiplen Sklerose kommt der Wirkstoff für keine der bestimmten Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Der Wirkstoff Alemtuzumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Eine Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei vortherapierten Patienten mit Multipler Sklerose vorgesehen. Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien gegenüber Interferon beta-1a zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Schubrate sowohl für vorbehandelte als auch für therapienaive Patienten, bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Alemtuzumab bei vorbehandelten Patienten gezeigt werden, nicht jedoch bei therapienaiven Patienten. Der Stellenwert von Alemtuzumab in der Therapie der Multiplen Sklerose bei therapienaiven Patienten kann deshalb zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden. Alemtuzumab kommt für Patienten in Frage, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie angezeigt ist. Dabei sind die mit der Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

In der Gesamtbetrachtung werden unter Berücksichtigung der Evidenzlage und der Ergebnisse der Nutzenbewertung für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zu b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie²:

Für diese Patientengruppe stehen gemäß Zulassung und unter Berücksichtigung des zuvor Erläuterten folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Natalizumab, Peginterferon beta-1a sowie Teriflunomid.

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie und Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose indiziert. Natalizumab hat ein langjährig bekanntes erhöhtes Risikoprofil für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, und zahlreiche durch die Zulassung gegebene Einschränkungen. Natalizumab kommt nur für Patienten in Frage, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist und die trotz Behandlung mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Dabei sind die mit der Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

Fingolimod ist zugelassen bei Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Im Rahmen der Erstellung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab wurde vorgetragen, dass bei schweren Verläufen der Einsatz von Alemtuzumab unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten gleichermaßen erwogen werden kann wie der von Fingolimod sowie Natalizumab.

In Anbetracht des stark individuell geprägten Krankheitsverlaufes der Multiplen Sklerose - insbesondere hinsichtlich der Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe, Behinderungsprogression oder der Entwicklung von Autoantikörpern sollte in Abhängigkeit der Vortherapie, der Krankheitsaktivität, des Risikoprofils der Arzneimittel und der klinischen Gesamtsituation der Patienten, die Abwägung der Behandlungsoptionen zwischen einer Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie oder einer Eskalationstherapie erfolgen.

Die verfügbare Evidenz hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die Therapiesituation „hochaktive Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ ist nicht eindeutig interpretierbar und mit Unsicherheiten behaftet. So beschreiben publizierte Daten aus Registerstudien keinen Vorteil für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Beta-Interferone, Glatirameracetat) im Vergleich zu einem Wechsel auf eine Eskalationstherapie, während andere Daten zeigen, dass in einigen Fällen ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika für manche Patienten vorteilhaft hinsichtlich der jährlichen Schubrate sein kann. Die Aussagesicherheit all dieser Ergebnisse ist eingeschränkt, da es sich nicht um prospektiv kontrollierte Studien handelt, die die Fragestellung bezüglich eines Wechsels innerhalb der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie im Vergleich zu einer Eskalationstherapie untersuchen. Der Einsatz einer im Vergleich mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat für den Patienten potentiell risikoreicheren Arzneimitteltherapie ist nur gerechtfertigt, wenn dem höheren Risiko ein höherer Nutzen gegenübersteht.

Fingolimod, Alemtuzumab und Natalizumab stellen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bei Patienten dar, bei denen der Bedarf für eine Therapieeskalation aufgrund hoher Krankheitsaktivität trotz vorbestehender Therapie gegeben ist. Diese Wirkstoffe kommen jeweils für den überwiegenden Teil dieser Patienten als Therapieoption als Eskalationstherapie in Frage. Anhand der Evidenzlage kann keine Option vorzugsweise für die Therapieauswahl empfohlen werden.

PPMS:

Da gegenwärtig keine krankheitsmodifizierenden Arzneimittel zur Behandlung der PPMS, außer dem zu bewertenden Wirkstoff Ocrelizumab, zugelassen sind, können die allgemeinen Empfehlungen der derzeit gültigen deutschen Leitlinie für die symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose als Therapiestandard im Sinne einer patientenindividuell optimierten, bestmöglichen, supportiven bzw. symptomatischen Therapie angesehen werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ocrelizumab wie folgt bewertet:

- 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 Therapie²:

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

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.

Begründung:

Studienbeschreibung zu a) und b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens Auswertungen aus zwei doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien OPERA I und OPERA II vor, die ein identisches Studiendesign aufwiesen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die OPERA-Studien niedrig.

In diesen Studien wurde Ocrelizumab i.v. mit Interferon beta-1a s.c. über eine Behandlungsdauer von 96 Wochen verglichen. Es schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von mind. 48 Wochen an. Die Metaanalyse der beiden Studien war in den Studienprotokollen jeweils präspezifiziert.

Insgesamt wurden in die Studien 1656 Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren eingeschlossen, die mindestens zwei dokumentierte Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre oder einen Schub innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss aufwiesen. Der EDSS (Expanded Disability Status Scale) betrug maximal 5,5. In der Studienpopulation der beiden OPERA-Studien hatten ca. 76 % der Patienten einen EDSS von weniger als 4 und ca. 24 % einen EDSS von 4 - 5,5. Etwa 26 % der Studienpopulation hatte zuvor bereits eine MS-Therapie erhalten. Für alle in die Studien eingeschlossenen Patienten musste eine Therapie mit Interferon beta-1a nach Einschätzung des Arztes eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Da sich die Applikationsart und -frequenz zwischen Ocrelizumab (nach Initialdosis alle 6 Monate eine intravenöse Infusion) und Interferon beta-1a (3 x wöchentlich eine subkutane Injektion) unterscheidet, wurde die Verblindung in Form eines Double-Dummy-Designs realisiert. Dosierung und erforderliche Prämedikationen erfolgten gemäß den entsprechenden Fachinformationen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu 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:

Aufgrund der für diese Teilpopulation bestimmten Charakteristika, sind für diese Fragestellung nicht alle Patienten der OPERA-Studien relevant, sondern nur die Patienten, die entweder noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten hatten oder die trotz Vorbehandlung keine hochaktive Erkrankung haben, also keinen Schub und/oder Gadolinium aufnehmende T1-Läsion im Jahr vor Studienbeginn. Diesen Kriterien entsprechen etwa 83 % der Gesamtpopulation. Auch wenn der pharmazeutische Unternehmer die genauen Patientencharakteristika für diese Teilpopulation nur zum Teil eingereicht hat, ist anzunehmen, dass die für die Gesamtstudienpopulation dargestellten

Daten eine hinreichende Annäherung für die Teilpopulation sind. Somit fließen in die Analysen zu dieser Patientengruppe Daten von 688 Patienten (827 in der Gesamtpopulation) unter Ocrelizumab und 692 Patienten (829 in der Gesamtpopulation) unter Interferon beta-1a ein.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten neben der im Rahmen der UE erfassten Mortalität keine weiteren durch den Krankheitsverlauf bedingten Todesfälle in den Studien OPERA I und OPERA II auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Die EDSS (Expanded Disability Status Scale) ist ein Messinstrument, welches zur Beurteilung der Ausprägung der Behinderung in Schritten von 0,5 Punkten auf einer Ordinalskala von 0 (normal) bis 10 (Tod infolge von MS) angewendet wird. Ein Krankheitsschub wurde in den Studienprotokollen definiert als das Neuauftreten oder die Verschlechterung eines Symptoms, das der MS zugeordnet werden kann und für mehr als 24 Stunden anhielt. Diese Verschlechterung musste in Kombination mit einem Anstieg um einen halben Punkt der EDSS oder zwei Punkten in einem spezifischen funktionellen System des EDSS (visuelle, motorische, koordinative, sensible, kognitive Funktionen, Hirnstammfunktion sowie Blasenfunktion) oder einem Punkt in mindestens zwei Systemen auftreten. Für die Nutzenbewertung wird die jährliche Schubrate herangezogen.

In der Metaanalyse für die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a. Auch die ergänzend dargestellten Operationalisierungen der jährlichen Schubrate des Schweregrades mittelschwer und schwer und die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigen in der Metaanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil für Ocrelizumab. Für schwere Schübe zeigte sich in der OPERA I Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Ocrelizumab, der jedoch in der OPERA II Studie und in der Metaanalyse der beiden OPERA-Studien nicht mehr nachweisbar war, so dass sich insgesamt kein Vorteil für diesen Endpunkt ergibt.

Aus den Subgruppenanalysen ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (präspezifizierter Trennpunkt < 40 Jahre und ≥ 40 Jahre). In beiden Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a, jedoch war das Ausmaß des Effektes in der Patientengruppe der < 40-Jährigen größer ausgeprägt als in der Patientengruppe der ≥ 40-Jährigen.

Da ein statistisch signifikanter Vorteil für Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a in beiden Altersgruppen und der Gesamtpopulation vorliegt und da sich diese Effektmodifikation nicht in den anderen Operationalisierungen der Krankheitsschübe und keinem weiteren Morbiditätsendpunkt zeigt, wird ein Zusatznutzen in diesem Endpunkt in dieser Patientengruppe für die gesamte relevante Population abgeleitet. Zudem existiert zwar eine potentielle biologische Rationale für das unterschiedliche Ausmaß des Effektes, nicht jedoch für eine konkrete Altersgrenze.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Für diesen Endpunkt wird die Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression auf Basis der EDSS herangezogen. Es zeigt sich unabhängig vom Alter ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab gegenüber einer Behandlung mit Interferon beta-1a.

Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)

Der MSFC besteht aus einer Kombination von drei Tests zur Überprüfung der Funktion der oberen (9-Hole Peg Test [9-HPT]), und unteren Extremitäten (Timed 25-Foot Walk [T25-FW]) sowie die kognitive Funktion (Paced Auditory Serial Addition Test-3 [PASAT-3]). Zur Berechnung des MSFC-Z-Scores werden die Werte der Einzelkomponenten umgerechnet und jeweils Z-Scores aus Mittelwerten, SD und einer Referenzpopulation gebildet. Aus diesen Z-Scores wird der MSFC-Z-Score gebildet. Je kleiner der Wert des MSFC-Z-Scores ist, desto stärker ist die Behinderungsprogression.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn bis zur Woche 96 herangezogen, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab zeigt. Allerdings liegt das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (in Form des Hedges' g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches, weshalb eine klinische Relevanz des gemessenen Effektes nicht abgeleitet werden kann.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sich aus der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Literatur keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten lassen. Vor diesem Hintergrund wird es kritisch gesehen, dass die Responderanalysen in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert waren.

Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)

Die mFIS wird über einen standardisierten Fragebogen zur Beurteilung der Fatigue Symptomatik durch den Patienten erhoben und ist Teil des Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory. Ein steigender Wert im Zeitverlauf zeigt eine Zunahme der Fatigue und damit Verschlechterung der Symptomatik.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung (adjustierte Kovarianzanalyse) von Studienbeginn bis zur Woche 96 herangezogen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sich aus der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Literatur keine Responseschwelle für die vorliegende Indikation ableiten lässt. Vor diesem Hintergrund wird es kritisch gesehen, dass die Responderanalyse mit dem gewählten Responsekriterium von 20,2 Skalenpunkten für den Gesamtscore in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert war.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS ermöglicht es Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einzustufen, wobei 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand steht. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier jeweils den Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 10 mm von Studienbeginn zu Woche 96 dar. Dieses Responsekriterium entstammt einer retrospektiven Querschnittsstudie mit Krebspatienten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab vs. Interferon beta-1a. Das aus der Querschnittsstudie für onkologische

Patienten abgeleitete Responsekriterium lässt sich, ohne Vorliegen weiterer Informationen, ob oder inwieweit es auf die Indikation Multiple Sklerose angewendet werden kann, nicht unmittelbar auf die vorliegende Indikation übertragen. Vor diesem Hintergrund wird es kritisch gesehen, dass die Responderanalysen mit dem gewählten Responsekriterium nicht präspezifiziert waren.

Für die Nutzenbewertung werden deshalb im vorliegenden Fall nicht die Responderanalysen sondern die präspezifizierte Analyse auf Basis der Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von Studienbeginn bis zur Woche 96 dargestellt, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

Zwischenfazit Morbidität

In der Zusammenschau der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität liegt für die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil für Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a vor. Der Vorteil im Endpunkt Krankheitsschübe zeigt sich in einem größeren Ausmaß bei Patienten < 40 Jahre als bei Patienten ≥ 40 Jahre. In der Gesamtschau beider Subgruppen verbleibt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Die festgestellte Effektmodifikation im Endpunkt Krankheitsschübe für das Merkmal Alter wird nicht für die Ableitung eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens für die jeweiligen Teilpopulationen berücksichtigt.

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) war der gezeigte Unterschied in den Mittelwertdifferenzen klinisch nicht relevant und für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) sowie Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch wenn in der Altersgruppe der < 40-Jährigen eine größere Reduktion der jährlichen Schubrate als bei Patienten ≥ 40 Jahre erreicht wird, verbleibt für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate unter Ocrelizumab. Dies wird als gering eingestuft. Neben dem positiven Ergebnis in der jährlichen Schubrate zeigt sich zudem ein Vorteil im Endpunkt Behinderungsprogression. Das Ergebnis im Endpunkt Behinderungsprogression wird als gering eingestuft. In der Gesamtbetrachtung verbleibt in der Kategorie Morbidität ein geringer Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patienten, wobei die in dem Fragebogen enthaltenen Fragen 8 Domänen zugeordnet werden, welche getrennt als Mental Component Summary (MCS) und Physical Component Summary (PCS) ausgewertet werden.

Im Dossier werden sowohl Responderanalysen der Summenscores als auch die Mittelwertdifferenzen zu den einzelnen Domänen dargestellt, jedoch waren in den Studienprotokollen ausschließlich die Analysen zu den Mittelwertdifferenzen präspezifiziert.

Die Mittelwertdifferenz von Studienbeginn bis zur Woche 96 aus der Kovarianzanalyse zeigt für den PCS einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ocrelizumab. Allerdings liegt das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (in Form des Hedges' g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches, weshalb eine klinische Relevanz des gemessenen Effektes nicht abgeleitet werden kann. Für den MCS ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zudem Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 5 Punkten im Dossier dargestellt. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 wird als eine Näherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen. Somit werden im vorliegenden Verfahren die dargestellten Responderanalysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Dabei reicht der pharmazeutische Unternehmer zwei unterschiedliche Analysen ein. Zum einen eine Analyse, bei der die fehlenden Werte nicht ersetzt wurden (ohne Imputation) und eine andere Analyse bei der eine konservative Ersetzungsstrategie (mit Imputation) angewendet wurde. Dafür wurden alle Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 96, aber mit verfügbarem Wert zu Baseline in der Analyse als Patienten ohne Ereignis ersetzt. So zeigt sich in der Metaanalyse der OPERA-Studien für die PCS in der Auswertung ohne Imputation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab, der sich bei Imputation der fehlenden Werte nicht bestätigt.

Für die MCS zeigen sich in der Metaanalyse der OPERA-Studien in keiner Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt SF-36 PCS ein Vorteil von Ocrelizumab bei Betrachtung der Responderanalyse (Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) ohne Ersetzung der fehlenden Werte. Die Ergebnisse der Responderanalysen mit Imputation der fehlenden Werte sowie die Ergebnisse der Analysen für den MCS zeigen keine statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteile von Ocrelizumab. Die Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität sind damit nicht abschließend beurteilbar.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In der Metaanalyse der beiden OPERA-Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei den SUE. Für das Merkmal Alter (in der Studie wurde der Trennpunkt Alter < 40 Jahre und ≥ 40 Jahre präspezifiziert) ergaben die Subgruppenanalysen jedoch eine Effektmodifikation. So zeigte sich für Patienten < 40 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Bei Patienten ≥ 40 Jahre zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch wenn sich in der Patientengruppe der < 40 -Jährigen ein positiver Effekt von Ocrelizumab im Endpunkt SUE zeigt, ist das Ergebnis in der Metaanalyse der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant. Vor dem Hintergrund des nicht statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen auf Basis der Metaanalyse und des Fehlens der Effektmodifikation in weiteren Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkung wird die festgestellte Effektmodifikation für das Merkmal Alter im Endpunkt SUE nicht für die Ableitung eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens für die jeweiligen Teilpopulationen berücksichtigt. Es lässt sich aus den Ergebnissen für diesen Endpunkt kein Unterschied zugunsten oder ungunsten von Ocrelizumab in dieser Patientengruppe ableiten.

Abbruch wegen UEs

Behandlungsabbrüche wegen UEs wurden im Ocrelizumab-Arm bei weniger Patienten als im Interferon beta-1a-Arm dokumentiert. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab.

Spezifische UEs

Spezifische UEs werden, unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, auf Basis der Häufigkeit der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse und anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausgewählt. Zudem können auch für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe relevante spezifische UEs ausgewählt werden.

Da für die relevante Population keine vollständigen Auflistungen der UEs vorliegen, diese aber mehr als 80 % der Gesamtpopulation der OPERA-Studien umfasst, wird zur Bestimmung der häufigkeitsbasierten spezifischen UEs im vorliegenden Fall die Auflistung der UEs der zusammengefassten OPERA-Studien herangezogen.

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.

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.

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.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

In der Zusammenschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen verbleibt ein Vorteil von Ocrelizumab vs. Interferon beta-1a. Im Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocrelizumab. Für den Endpunkt SUE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor und in Bezug auf die spezifischen UEs heben sich die Vor- und Nachteile von Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a auf.

Insgesamt wird der Zusatznutzen von Ocrelizumab in der Kategorie Nebenwirkungen als gering bewertet.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung in der Patientenpopulation a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, liegen die Ergebnisse aus zwei identischen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien OPERA I und OPERA II vor, in denen Ocrelizumab mit Interferon beta-1a verglichen wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Interferon beta-1a vor.

In der Kategorie Morbidität liegt für den Endpunkt Krankheitsschübe ein statistisch signifikanter Vorteil geringen Ausmaßes für Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a vor. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression vor. In allen anderen Morbiditätseindpunkten: Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue und Gesundheitszustand ist kein Zusatznutzen ableitbar. Die Ergebnisse in diesen Endpunkten zeigen jedoch auch keine gegenläufige Effektrichtung. Somit ergibt sich in der Gesamtschau der Morbiditätsergebnisse in dieser Indikation ein geringer Zusatznutzen für Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a.

In der Zusammenschau ist der Vorteil, der sich in der Kategorie Lebensqualität für den Endpunkt SF-36 bei Betrachtung der Responderanalyse (Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) ohne Ersetzung der fehlenden Werte zeigt, nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilbar.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein Vorteil von Ocrelizumab im Endpunkt Abbruch wegen UEs vor. In Bezug auf die spezifischen UEs heben sich in der Abwägungsentscheidung die Vor- und Nachteile von Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a auf und für den Endpunkt SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Vorteile für Ocrelizumab in der Kategorie Nebenwirkungen werden im Ausmaß als gering eingestuft.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen geringen Zusatznutzen für Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a in der Patientenpopulation a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der beiden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudien OPERA I und OPERA II mit identischem Design und einer Studiendauer von jeweils 96 Wochen. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential mit Ausnahme der Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität für alle Endpunkte in beiden Studien als niedrig eingestuft. In die Auswertungen für die zuvor genannten Endpunkte sind relevante Anteile von Patienten nicht eingegangen ($> 10\%$) bzw. dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen war relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte), weshalb das Verzerrungspotential folglich für diese Endpunkte als hoch bewertet wird.

Dennoch ergeben sich in der vorliegenden Patientengruppe keine weiteren Limitationen, die die Aussagekraft der Studienergebnisse maßgeblich einschränken.

Auf Basis des Vorliegens von 2 Studien mit ausreichender Größe und methodischer Güte wird vom G-BA die Aussagesicherheit auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Beleg“ eingestuft.

Zu b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie²:

Für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation werden dieselben Studien herangezogen, die auch für die Patientenpopulation a) vorliegen. Für die Beschreibung der Studien OPERA I und OPERA II wird auf Seite 11 verwiesen.

Aufgrund der für diese Teilpopulation bestimmten Charakteristika, sind für diese Fragestellung nicht alle Patienten der OPERA-Studien relevant, sondern nur diejenigen, die trotz einer krankheitsmodifizierenden Vortherapie² eine hochaktive Erkrankung haben, also einen Schub und/oder Gadolinium aufnehmende T1-Läsion im Jahr vor Studienbeginn. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für diese Fragestellung 106 Patienten im Interferon beta-1a-Arm und 111 Patienten im Ocrelizumab-Arm (ca. 13 % der Studienpopulation). Er hat dabei aus der Patientenpopulation diejenigen Patienten ausgeschlossen, die zuvor mit Interferon beta-1a 44 µg s.c. behandelt wurden. Für die korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Vorgabe des G-BA

hätte entweder einer der Wirkstoffe Alemtuzumab, Natalizumab oder Fingolimod eingesetzt werden können, oder bei entsprechender Geeignetheit der Patienten, käme auch ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika, in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, in Frage. Für die Patienten in der Studie musste entsprechend der Einschätzung des Arztes Interferon beta-1a 44 µg s.c. die geeignete Therapie darstellen. Somit kamen die eingeschlossenen Patienten nicht für eine Eskalationstherapie mit Alemtuzumab, Natalizumab oder Fingolimod in Frage. Aus den im Dossier vorgelegten Daten war nicht ersichtlich, ob oder inwieweit auch Patienten in der ausgewählten Teilpopulation enthalten sind, die mit Interferon beta-1a 22 µg s.c. oder die mit intramuskulär (i. m.) appliziertem Interferon beta-1a vorbehandelt waren. Diese hätten, im Rahmen einer korrekten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auf Interferon beta-1b oder Glatirameracetat umgestellt werden müssen. Eine Randomisierung auf Interferon beta-1a 44 µg s.c. entspräche einer Weiterführung der Therapie mit Interferon beta-1a. Eine Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a) hinsichtlich des Applikationsweges und der Dosissteigerung wird vom G-BA als nicht angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeordnet. Im Rahmen einer angemessenen Vortherapie ist davon auszugehen, dass innerhalb eines Wirkstoffes Dosisanpassungen bzw. auch ein Wechsel der Applikationsart vorgenommen werden, sofern dies möglich ist. Erst wenn diese Maßnahmen nicht zu dem gewünschten Erfolg führen, ist ein Wirkstoffwechsel zu erwägen. Auf Grundlage der im Anschluss an die mündliche Anhörung durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Informationen wird deutlich, dass der Anteil der mit Interferon beta-1a vorbehandelten Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in der Studie OPERA I zwischen 29,5 % und 39,3 % und in der Studie OPERA II zwischen 23,3 % und 34,0 % liegt. Somit kann die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Teilpopulation nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie bei einem relevanten Anteil der Patienten der Population b) nicht adäquat umgesetzt wurde.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang der mündlichen Anhörung, Auswertungen einer Teilpopulation vor, in die nur diejenigen Patienten eingingen, die mit Glatirameracetat oder Interferon beta-1b vorbehandelt waren (Ocrelizumab-Arm (n= 78), Interferon beta-1a-Arm (n= 64)). Diese Patienten bilden die tatsächlich relevante Teilpopulation für die Fragestellung der Teilpopulation b) ab. Jedoch legt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der gepoolten Analyse der beiden OPERA-Studien für den Endpunkt jährliche Schubrate dar. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass zur Beurteilung des Zusatznutzens ebenso alle anderen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte, wie z.B. Behinderungsprogression, relevant sind sowie die Ergebnisse zu Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, erscheint es unklar, warum der pharmazeutische Unternehmer nur einen Endpunkt selektiv berichtet. Auf Basis des einzelnen berichteten Endpunktes sind keine Aussagen zum Zusatznutzen für die relevante Patientenpopulation möglich.

Fazit

Für die Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie² hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studien OPERA I und OPERA II vorgelegt, in denen Ocrelizumab mit Interferon beta-1a verglichen wurde. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren und im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingereichten Daten stellte sich heraus, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ausgewählte Teilpopulation nicht der relevanten Teilpopulation für die Fragestellung der Teilpopulation b) entsprach. Der Anteil der mit Interferon beta-1a vorbehandelten Patienten in der vorgelegten Teilpopulation aus den OPERA-Studien lag zwischen 23,3 und 39,3 %. Dieser Anteil lag somit höher als ursprünglich für die Nutzenbewertung angenommen wurde. Patienten mit einer Interferon beta-1a Vorbehandlung hätten, im Rahmen einer korrekten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auf Interferon beta-1b oder Glatirameracetat umgestellt werden müssen. Eine Behandlung mit Interferon beta-1a 44 µg s.c. entspräche einer

Weiterführung der Therapie mit Interferon beta-1a. Somit kann daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Teilpopulation nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie bei einem relevanten Anteil der Patienten der Population b) nicht adäquat umgesetzt wurde.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang der mündlichen Anhörung eine Auswertung eines einzelnen Endpunktes (jährliche Schubrate) aus der Metaanalyse der OPERA-Studien für die tatsächlich relevante Teilpopulation vorgelegt, nämlich nur diejenigen Patienten, die mit Glatirameracetat oder Interferon beta-1b vorbehandelt waren. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass zur Beurteilung des Zusatznutzens ebenso alle anderen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte, sowie die Ergebnisse zu Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen relevant sind, können aus den Ergebnissen eines selektiv berichteten Endpunktes keine Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist in der hier betrachteten Teilpopulation nicht belegt.

Zu 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:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe „Patienten mit früher PPMS“ wird die ORATORIO-Studie herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie in der Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit früher PPMS untersucht wurde. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten zusätzlich BSC.

Eingeschlossen wurden 732 Erwachsene (18 bis 55 Jahre) mit einer PPMS und einem EDSS-Wert von 3 bis 6,5 Punkten. Die Gesamtdauer der Erkrankung durfte zu Studienbeginn nicht ≥ 15 Jahre (für Patienten mit einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von > 5) bzw. ≥ 10 Jahre (für Patienten mit einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von ≤ 5) betragen. Diese Einschlusskriterien spiegeln, dass die Studie Patienten mit früher PPMS einschloss. So zeigen die Patienten eine Gesamtkrankheitsdauer von im Mittel etwa 6 Jahren. Die Diagnose der PPMS lag im Mittel knapp 3 Jahre zurück. Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der ORATORIO-Studie sind insgesamt ausgewogen.

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 Patienten alle 6 Monate 2 Infusionen zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen. Gemäß des European Public Assessment Reports (EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu Ocrelizumab hat dieses veränderte Dosierungsschema allerdings keine Folgen auf die Wirkung von Ocrelizumab.

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

Es brachen 34 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm der Studie und 21 % im Ocrelizumab + BSC-Arm die Therapie ab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zur Operationalisierung der Endpunkte siehe Ausführungen unter a).

Mortalität

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)

Vorliegend wird für diesen Endpunkt die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der 1. klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 24 Wochen bestätigt wurde, herangezogen. Für Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine initiale Progression, aber keine Bestätigung der Progression vorlag, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers 2 Ersetzungsstrategien herangezogen, um fehlende Werte zur Bestätigung zu ersetzen.

- Bei Ersetzungsstrategie 1 wurden Patienten, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung einer Behinderungsprogression fehlte, als nicht bestätigt progredient gewertet. Bei Anwendung dieser Ersetzungsstrategie 1 zeigt sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
- Bei Ersetzungsstrategie 2 hingegen werden diese Patienten am Tag des Therapieabbruchs als bestätigt progredient gewertet. Bei Anwendung dieser Ersetzungsstrategie 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab.

Bei den Patienten, die nach initialer Progression in der Studie verblieben, konnte die Behinderungsprogression bei ca. 75 % bestätigt werden. Daher und da aufgrund des Krankheitsverlaufes in der weitaus überwiegenden Anzahl der Fälle ein Fortschreiten der Behinderung und nicht eine Rückbildung angenommen werden kann, erscheint die Ersetzungsstrategie 2, die von einer regelhaften Bestätigung der Behinderungsprogression ausgeht, in diesem Fall klinisch nachvollziehbar und wird der Bewertung zu Grunde gelegt. Die Ersetzungsstrategie 1, die von einer regelhaften Rückbildung der Behinderungsprogression ausgeht, ist dagegen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zu werten. Auch wenn die Ergebnisse aus dieser Analyse keine statistische Signifikanz zeigen, so stellen sie das Ergebnis aus der Ersetzungsstrategie 2 nicht in Frage, da die Effektrichtung sich nicht umkehrt. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen für den Endpunkt Behinderungsprogression als gering bewertet.

Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung wird die Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse von Studienbeginn zu Woche 120 betrachtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue und Gesundheitszustand, liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor, da für die relevanten Analysen der Anteil an nicht berücksichtigten Patienten bei > 30 % liegt.

Zwischenfazit Morbidität

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score), Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lassen sich anhand der Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen treffen.

Bei Verwendung der Ersetzungsstrategie 2 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab der im Ausmaß als gering bewertet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst über den SF-36) liegen keine verwertbaren Daten vor, da für die relevanten Analysen der Anteil an nicht berücksichtigten Patienten bei > 30 % liegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Depression

Für den Endpunkt Depression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

In der Zusammenschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen liegen allein für die Kategorie spezifische unerwünschte Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei allen anderen Endpunkten war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant. In Bezug auf die spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen sowohl statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ocrelizumab (Depressionen) als auch Nachteile (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) vor. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes und klinischer Bedeutung der beiden Endpunkte werden die Ergebnisse jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, dass ein größerer Schaden von Ocrelizumab + BSC gegenüber BSC festzustellen ist. Unter Abwägung der positiven und negativen Effekte lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Ocrelizumab in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwer Nebenwirkungen ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung in der Patientenpopulation c) Erwachsene Patienten mit früher PPMS liegen die Ergebnisse aus der Studie ORATORIO vor, in denen Ocrelizumab + BSC mit BSC verglichen wurde. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, und zu Nebenwirkungen vor.

In der Kategorie Morbidität liegt für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) bei Anwendung der Ersetzungsstrategie 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab vor. In Anbetracht der Ergebnisse bei Patienten, die

nach initialer Progression in der Studie verblieben und des progredienten Krankheitsverlaufes bei PPMS wird ein Vorteil von Ocrelizumab + BSC gegenüber einer BSC angenommen, der im Ausmaß als gering bewertet wird. In allen anderen Morbiditätseindpunkten konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen kann weder ein Vor- noch ein Nachteil für Ocrelizumab + BSC gegenüber BSC abgeleitet werden.

In der Gesamtschau verbleibt ein geringer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse zuungunsten von Ocrelizumab in anderen Kategorien in Frage gestellt wird.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen geringen Zusatznutzen für Ocrelizumab + BSC im Vergleich mit BSC in der Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit früher PPMS“ fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden ORATORIO-Studie, in der Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC bei Erwachsenen mit früher PPMS untersucht wurde. Mit dem Vorliegen einer Studie von ausreichender methodischer Güte ist grundsätzlich von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen auszugehen, sofern keine weiteren Limitationen und Unsicherheiten vorliegen. Hier wurden jedoch in der Studie ORATORIO relativ hohe Abbruchraten verzeichnet (34 % im Placebo + BSC-Arm und 21 % im Ocrelizumab + BSC-Arm).

Zudem lässt sich nicht mit Sicherheit beantworten, ob möglicherweise bei einigen Patienten nach Ausscheiden aus der Studie der Progress nicht hätte bestätigt werden können.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit von „Hinweis“ auf „Anhaltspunkt“ herabgestuft.

2.2 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 Therapie²:

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dazu wird im Einzelnen ausgeführt.

Für die Patientenpopulation a) ist die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der fehlenden Einschränkung auf aktive RMS mit Unsicherheit versehen und damit überschätzt. Die Patientenzahlen für die Patientenpopulation b) sind aufgrund des durch den pharmazeutischen Unternehmer angenommenen Anteils an Patienten mit hochaktiver Erkrankung mit Unsicherheiten versehen. Für die Patientenpopulation c) ist die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die frühe PPMS ebenfalls tendenziell überschätzt.

Die hergeleiteten Patientenzahlen weichen darüber hinaus deutlich von den im Beschluss vom 17. Mai 2018 für den Wirkstoff Cladribin angegebenen Patientenzahlen ab. Folgende Gründe werden dafür angeführt, können die Diskrepanz aber nicht in allen Punkten abschließend klären. Für die Patientenpopulation a) weicht die Formulierung der Patientenpopulation für die relevanten Beschlüsse ab. Im vorliegenden Beschluss werden zusätzlich zu Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, benannt. Im Beschluss für Cladribin wurde weiterhin für die Patientengruppe a) der Anteil der Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose bestimmt, wobei im vorliegenden Beschluss die Einschränkung auf eine aktive Verlaufsform nicht vorgenommen wurde. Der Anteil der Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben ist im Vergleich zum Cladribin-Beschluss jeweils direkt mit in die Gesamtzahl der Patienten für die Patientenpopulationen a) und b) eingeflossen. Dennoch könnten die im Vergleich zum Cladribin-Beschluss deutlich höheren Patientenzahlen für die Patientenpopulation a) eine Überschätzung darstellen, da insbesondere keine Einschränkung auf die aktive Verlaufsform vorgenommen wird. Für die Patientengruppe b) Erwachsene Patienten mit hochaktiver, schubförmiger Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wurden im Beschluss zu Cladribin höhere Patientenzahlen (ca. 32 100 - 32 600 Patienten) angegeben, obwohl Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben nicht direkt in die Patientenzahl eingeflossen sind, sondern separat dargestellt wurden. Dies erscheint zunächst widersprüchlich. Dabei wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer jeweils unterschiedliche Quellen herangezogen, wobei der Patientenzahl im Cladribin-Beschluss nur eine Quelle sowie die Zulassungsstudie zugrunde gelegt wurden und im vorliegenden Beschluss ebenfalls nur eine Quelle herangezogen wurde. Die Daten sind damit sowohl für den Anteil der Patienten mit hochaktiver RRMS sowie für die erfolgte Vorbehandlung mit Unsicherheiten behaftet. Neben der limitierten Datenlage resultieren Unsicherheiten zusätzlich aus der uneinheitlichen Definition für eine hochaktive Erkrankung. Im Beschluss vom 19. Mai 2016 zum Wirkstoff Fingolimod wurde die Anzahl der Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben mit ca. 14 000 - 16 000 Patienten angegeben, wobei SPMS Patienten in diese Zahlen nicht mit einbezogen wurden. Insgesamt sind daher die im vorliegenden Beschluss im Vergleich zum Beschluss von Cladribin sowie Fingolimod niedrigeren Patientenzahlen für Patientenpopulation b) mit Unsicherheiten behaftet, erscheinen jedoch tendenziell unterschätzt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei den Wirkstoffen Ocrelizumab, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat und Fingolimod handelt es sich um kontinuierliche Therapieregime. Für Alemtuzumab und Natalizumab sind folgende Hinweise aus den jeweiligen Fachinformationen zu berücksichtigen:

Bei Alemtuzumab können gemäß Fachinformation bis zu zwei weitere Behandlungsphasen nach Bedarf in Betracht gezogen werden.

Nach 2 Jahren sollte gemäß Fachinformation eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde.

Die Initialdosis von Ocrelizumab beträgt 600 mg und wird in Form von 2 getrennten intravenösen Infusionen gegeben; eine erste Infusion zu 300 mg, gefolgt von einer zweiten Infusion zu 300 mg, die 2 Wochen später gegeben wird.

Die Folgedosen von Ocrelizumab betragen jeweils 600 mg und werden als intravenöse Einmalinfusionen alle 6 Monate gegeben. Die erste Folgedosis zu 600 mg sollte 6 Monate nach der ersten Infusion der Initialdosis gegeben werden. Zwischen jeder Dosis von Ocrelizumab ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ocrelizumab | alle 6 Monate | 2 | 1 | 2 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a) | | | | |
| Interferon beta-1a | 1 x wöchentlich | 52 | 1 | 52 |
| Interferon beta-1b | alle 2 Tage | 182,5 | 1 | 182,5 |
| Glatirameracetat | 3 x wöchentlich | 156 | 1 | 156 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) | | | | |
| Interferon beta-1a | 1 x wöchentlich | 52 | 1 | 52 |
| Interferon beta-1b | alle 2 Tage | 182,5 | 1 | 182,5 |
| Glatirameracetat | 3 x wöchentlich | 156 | 1 | 156 |
| Alemtuzumab (Jahr 1) | 5 aufeinanderfolgende Tage | 1 | 5 | 5 |
| Alemtuzumab (Jahr 2) | 3 aufeinanderfolgende Tage | 1 | 3 | 3 |
| Fingolimod | 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Natalizumab | alle 4 Wochen | 13 | 1 | 13 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c) | | | | |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke (mg) | Dosierung/ Tag | Einheiten/ Packung | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|-----------------|----------------|-----------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ocrelizumab | 300 mg | 600 mg | 1 Konzentrat | 4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a) | | | | |
| Interferon beta-1a | 30 µg | 30 µg | 4 Fertigpens | 52 |
| Interferon beta-1b | 250 µg | 250 µg | 42 Injektionslösungen | 182,5 |
| Glatirameracetat | 40 mg | 40 mg | 36 Fertigspritzen | 156 |

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke (mg) | Dosierung/ Tag | Einheiten/ Packung | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------|------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) | | | | |
| Interferon beta-1a | 30 µg | 30 µg | 4 Fertigpens | 52 |
| Interferon beta-1b | 250 µg | 250 µg | 42 Injektionslösungen | 182,5 |
| Glatirameracetat | 40 mg | 40 mg | 36 Fertigspritzen | 156 |
| Alemtuzumab (Jahr 1) | 12 mg | 12 mg | 1 Konzentrat | 5 |
| Alemtuzumab (Jahr 2) | 12 mg | 12 mg | 1 Konzentrat | 3 |
| Fingolimod | 0,5 mg | 0,5 mg | 98 Hartkapseln | 365 |
| Natalizumab | 300 mg | 300 mg | 1 Konzentrat | 13 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c) | | | | |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ocrelizumab | 8.330,80 € | 1,77 € | 472,50 € | 7.856,53 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a) | | | | |
| Interferon beta-1a | 1.781,88 € | 1,77 € | 246,77 € | 1.533,34 € |
| Interferon beta-1b | 3.936,51 € | 1,77 € | 245,85 € | 3.688,89 € |
| Glatirameracetat | 2.731,98 € | 1,77 € | 130,93 € | 2.599,28 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) | | | | |
| Interferon beta-1a | 1.781,88 € | 1,77 € | 246,77 € | 1.533,34 € |
| Interferon beta-1b | 3.936,51 € | 1,77 € | 245,85 € | 3.688,89 € |
| Glatirameracetat | 2.731,98 € | 1,77 € | 130,93 € | 2.599,28 € |
| Alemtuzumab | 10.653,50 € | 1,77 € | 605,15 € | 10.046,58 € |
| Fingolimod | 6.303,61 € | 1,77 € | 356,73 € | 5.945,11 € |

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|--------------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Natalizumab | 2.428,06 € | 1,77 € | 135,39 € | 2.290,90 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c) | | | | |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an. Für die Diagnostik sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich³. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen müssen laut Fachinformation folgende Prämedikationen erfolgen: 100 mg intravenöses Methylprednisolon ca. 30 Minuten sowie ein Antihistaminikum ca. 30 - 60 Minuten vor jeder Ocrelizumab-Infusion. In der Fachinformation wird zur Prämedikation mit einem Antihistaminikum keine weitere konkretisierende Angabe gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Für Alemtuzumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

³ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“
http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---|---|--------|----------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ocrelizumab | 100 mg Methylprednisolon i.v. | 2 | 21,95 € ⁴ | 43,90 € |
| Ocrelizumab | HBs-Antigen (GOP 32781) | 1 | 5,50 € | 5,50 € |
| | anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 1 | 5,50 € | 5,50 € |
| | anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 1 | 5,90 € | 5,90 € |
| | HBV-DNA (GOP 32823) ⁵ | 1 | 89,50 € | 89,50 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) | | | | |
| Alemtuzumab | Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670) | 1 | 58,00 € | 58,00€ |

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der

⁴ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. November 2015/ 30. November 2016, eingegangen am 18. November 2015/ 30. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Dezember 2015/ 22. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. Juni 2016/ 2. Dezember 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) am 10. November 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Die Arbeitsgruppe AG § 35a hat in ihrer Sitzung am 3. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 12. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ocrelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ocrelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. April 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2018 statt.

Mit Schreiben vom 12. Juni 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Dossiers sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Juli 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|--|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Dezember 2015 22. November 2016 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie |
| AG § 35a | 3. Januar 2018 | Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive-Opinion |
| AG § 35a | 6. Juni 2018 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Juni 2018 | Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 19. Juni 2018 4. Juli 2018 17. Juli 2018 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Juli 2018 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. August 2018 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken