



## Zusammenfassende Dokumentation

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

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....  | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....   | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....  | 3         |
| 3.        | Bürokratiekosten .....  | 29        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....  | 29        |
| 5.        | Beschluss .....   | 31        |
| 6.        | Anhang.....   | 50        |
| 6.1       | Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....  | 50        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren</b> .....  | <b>67</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen.....   | 67        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....  | 67        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 67        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....   | 67        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....                 | <b>68</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....   | 69        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung.....   | 74        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....                                     | 75        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 75        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....   | 77        |
| 5.1       | Stellungnahme der Roche Pharma GmbH.....  | 77        |
| 5.2       | Stellungnahme der AkdÄ.....   | 121       |
| 5.3       | Stellungnahme der Celgene GmbH .....  | 149       |
| 5.4       | Stellungnahme der Teva GmbH .....   | 172       |
| 5.5       | Stellungnahme der Medac GmbH.....   | 176       |
| 5.6       | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....   | 185       |
| 5.7       | Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH .....  | 189       |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 5.8       | Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....                         | 195        |
| 5.9       | Stellungnahme der NeuroTransData, Professor Braune.....           | 203        |
| 5.10      | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....            | 209        |
| 5.11      | Stellungnahme der Biogen GmbH.....                                | 215        |
| 5.12      | Stellungnahme Professor Hemmer.....                               | 227        |
| 5.13      | Stellungnahme des vfa .....                                       | 238        |
| 5.14      | Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....                          | 249        |
| 5.15      | Stellungnahme Professor Ziemssen .....                            | 254        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen .....</b>  | <b>265</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....                        | 265        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... | 296        |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Therapie<sup>2</sup>:

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.*

---

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

<sup>2</sup> 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 Patientenpopulationen.

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 Patientenpopulationen in Frage.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet von Ocrelizumab umfassten Patientenpopulation 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 Therapie<sup>2</sup>:

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 Therapie<sup>2</sup>:

#### **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  $\geq$  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  $\geq$  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  $\geq 5$  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  $\geq 40$  Jahre präspezifiziert) ergaben die Subgruppenanalysen jedoch eine Effektmodifikation. So zeigte sich für Patienten  $< 40$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Bei Patienten  $\geq 40$  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 Gesamtteilpopulation 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 Krankheitschübe 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 Morbiditätsendpunkten: 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  $\geq 5$  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 Therapie<sup>2</sup>:

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 Vortherapie<sup>2</sup> 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 Therapie<sup>2</sup> 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  $\geq 15$  Jahre (für Patienten mit einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von  $> 5$ ) bzw.  $\geq 10$  Jahre (für Patienten mit einem EDSS-Wert zu Studienbeginn von  $\leq 5$ ) 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 Morbiditätsendpunkten 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 Therapie<sup>2</sup>:

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](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 m<sup>2</sup> (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 |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)</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                           |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)</b> |                                      |                |                       |                              |
| 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 |
|--|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                       |                               |                    |                     |   |
| Ocrelizumab  | 8.330,80 €                    | 1,77 €             | 472,50 €            | 7.856,53 €  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a)</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 €  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)</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 erforderlich<sup>3</sup>. 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.

<sup>3</sup> „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](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 € <sup>4</sup> | 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) <sup>5</sup>  | 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 Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die

<sup>4</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

<sup>5</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

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

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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 05.09.2018 B2

### 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 Therapie<sup>1</sup>:

#### 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

<sup>1</sup> 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 1a<sup>2</sup>

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                    | Ocrelizumab |                                  | IFN-β 1a   |                                  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a   |  |   |
|--|-------------|----------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------------|--|---|
|  | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N  | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert    |  |   |
| <b>Mortalität</b>  |             |                                  |  |                                  |                               |  |   |
| Gesamtmortalität <sup>a</sup>                              |             |                                  |  |                                  |                               |  |   |
| OPERA I  | 345         | 0 (0,0)                          | 334  | 1 (0,3)                          | – <sup>b</sup>                |  |   |
| OPERA II   | 342         | 0 (0,0)                          | 356  | 0 (0,0)                          | – <sup>b</sup>                |  |   |
| Gesamt   |             |                                  |  |                                  | – <sup>b</sup>                |  |   |
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter | Ocrelizumab |                                  |  | IFN-β 1a                         |                               |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                     |
|  | N           | n /<br>Patien<br>tenjah<br>re    | Jährliche<br>Schubrate<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | N                                | n /<br>Patien<br>tenjah<br>re | Jährliche<br>Schubrate<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | Rate Ratio<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Morbidität</b>  |             |                                  |  |                                  |                               |  |   |
| Krankheitsschübe (EDSS basiert)                            |             |                                  |  |                                  |                               |  |   |
| jährliche Schubrate  |             |                                  |  |                                  |                               |  |   |
| OPERA I  | 346         | 77 /<br>599,8                    | 0,15<br>[0,11; 0,20]                             | 336                              | 126 /<br>559,9                | 0,27<br>[0,21; 0,34]                             | 0,55<br>[0,40; 0,77];<br>< 0,001                |
| < 40 Jahre   | 244         | k. A.                            | 0,12<br>[0,09; 0,16]                             | 243                              | k. A.                         | 0,26<br>[0,20; 0,33]                             | 0,45<br>[0,30; 0,67];<br>< 0,001 <sup>d</sup>   |
| ≥ 40 Jahre   | 166         | k. A.                            | 0,17<br>[0,12; 0,23]                             | 168                              | k. A.                         | 0,24<br>[0,18; 0,32]                             | 0,69<br>[0,45; 1,08];<br>0,101 <sup>d</sup>     |

<sup>2</sup> 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<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter          | Ocrelizumab |                               |  | IFN-β 1a |                               |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                     |
|---|-------------|-------------------------------|--|----------|-------------------------------|--|---|
|   | N           | n /<br>Pati-<br>tenjah-<br>re | Jährliche<br>Schubrate<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | N        | n /<br>Pati-<br>tenjah-<br>re | Jährliche<br>Schubrate<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | Rate Ratio<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| OPERA II  | 342         | 88 /<br>578,2                 | 0,18<br>[0,14; 0,23]                             | 356      | 142 /<br>566,9                | 0,30<br>[0,24; 0,38]                             | 0,60<br>[0,44; 0,82];<br>0,001                  |
| < 40 Jahre  | 252         | k. A.                         | 0,13<br>[0,09; 0,17]                             | 241      | k. A.                         | 0,30<br>[0,24; 0,39]                             | 0,42<br>[0,29; 0,63];<br>< 0,001 <sup>d</sup>   |
| ≥ 40 Jahre  | 165         | k. A.                         | 0,16<br>[0,11; 0,21]                             | 177      | k. A.                         | 0,20<br>[0,15; 0,27]                             | 0,77<br>[0,50; 1,18];<br>0,229 <sup>d</sup>     |
| Gesamt  |             |                               |  |          |                               |  | 0,58<br>[0,46; 0,73];<br>< 0,001 <sup>e</sup>   |
| Gesamt  |             |                               |  |          |                               | Interaktion                                      | p-Wert = 0,020                                  |
| < 40 Jahre  |             |                               |  |          |                               |  | 0,44<br>[0,33; 0,58];<br>< 0,001 <sup>e</sup>   |
| ≥ 40 Jahre  |             |                               |  |          |                               |  | 0,73<br>[0,53; 0,99];<br>0,043 <sup>e</sup>     |
| <i>jährliche Schubrate nach Schweregrad – mittelschwer / schwer</i> |             |                               |  |          |                               |  |   |
| OPERA I   | 346         | 45 /<br>599,8                 | 0,09<br>[0,06; 0,12]                             | 336      | 73 /<br>559,9                 | 0,15<br>[0,11; 0,20]                             | 0,56<br>[0,38; 0,84];<br>0,004                  |
| OPERA II  | 342         | 50 /<br>578,2                 | 0,10<br>[0,07; 0,13]                             | 356      | 83 /<br>566,9                 | 0,16<br>[0,12; 0,21]                             | 0,59<br>[0,40; 0,86];<br>0,006                  |
| Gesamt  |             |                               |  |          |                               |  | 0,58<br>[0,44; 0,76];<br>< 0,001 <sup>g</sup>   |
| <i>jährliche Schubrate nach Schweregrad – schwer</i>                |             |                               |  |          |                               |  |   |
| OPERA I   | 346         | 2 /<br>599,8                  | 0,004<br>[0,001;<br>0,02]                        | 336      | 9 /<br>559,9                  | 0,02<br>[0,01; 0,04]                             | 0,21<br>[0,05; 0,96];<br>0,022                  |
| OPERA II  | 342         | 9 /<br>578,2                  | 0,02 [0,01;<br>0,04]                             | 356      | 12 /<br>566,9                 | 0,03<br>[0,01; 0,05]                             | 0,73<br>[0,31; 1,74];<br>–                      |
| Gesamt  |             |                               |  |          |                               |  | 0,53<br>[0,25; 1,12];<br>< 0,097 <sup>g</sup>   |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                        | Ocrelizumab    |  |  | IFN-β 1a       |  |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a  |
|--|----------------|--|--|----------------|--|--|--|
|  | N              | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten [95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) |  | N              | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten [95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) |  | HR [95 %-KI];<br>p-Wert  |
| <i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>                         |                |  |  |                |  |  |  |
| OPERA I  | 346            | n. e.<br>56 (16,2)   |  | 336            | n. e.<br>94 (28,0)   |  | 0,53<br>[0,38; 0,74];<br><0,001 <sup>h</sup>   |
| OPERA II   | 342            | 23,7<br>[n. e.; n. e.]<br>64 (18,7)  |  | 356            | n. e.<br>101 (28,4)  |  | 0,58<br>[0,42; 0,79];<br><0,001 <sup>h</sup>   |
| Gesamt   |                |  |  |                |  |  | 0,55<br>[0,44; 0,70];<br><0,001 <sup>e</sup>   |
| bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) <sup>i</sup> |                |  |  |                |  |  |  |
| OPERA I  | 346            | n. e.<br>20 (5,8)  |  | 336            | n. e.<br>29 (8,6)  |  | 0,63<br>[0,35; 1,11];<br>0,104 <sup>h</sup>  |
| OPERA II   | 342            | n. e.<br>26 (7,6)  |  | 356            | n. e.<br>39 (11,0)   |  | 0,65<br>[0,40; 1,07];<br>0,089 <sup>h</sup>  |
| Gesamt   |                |  |  |                |  |  | 0,64<br>[0,44; 0,93];<br>0,019 <sup>e</sup>  |
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                        | Ocrelizumab    |  |  | IFN-β 1a       |  |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a  |
|  | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD)  | Änderung<br>zu Woche<br>96 MW <sup>l</sup><br>(SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD)  | Änderung<br>zu<br>Woche 96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>l</sup>   |
| Schweregrad der Behinderung                                    |                |  |  |                |  |  |  |
| MSFC-z-Score <sup>m</sup>                                      |                |  |  |                |  |  |  |
| OPERA I  | 274            | -0,02<br>(0,77)  | 0,21<br>(0,04)                                     | 254            | 0,02<br>(0,64)   | 0,14<br>(0,04)                                     | 0,07<br>[-0,02; 0,16];<br>0,115  |
| OPERA II   | 251            | 0,03<br>(0,66)   | 0,26<br>(0,04)                                     | 232            | 0,0<br>(0,67)  | 0,17<br>(0,04)                                     | 0,09<br>[0,01; 0,16];<br>0,028   |
| Gesamt   |                |  |  |                |  |  | 0,08<br>[0,02; 0,14];<br>0,008 <sup>e</sup><br>Hedges' g:<br>0,16<br>[0,04; 0,29] <sup>n</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab    |   |  | IFN-β 1a       |   |   | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                       |
|---|----------------|---|--|----------------|---|---|---|
|   | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu Woche<br>96 MW <sup>l</sup><br>(SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderun<br>g zu<br>Woche 96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>l</sup>              |
| Timed 25-Foot Walk <sup>o,p</sup>       |                |   |  |                |   |   |   |
| OPERA I                                 | 284            | –   | 1,07<br>[1,01; 1,13] <sup>q</sup>                  | 262            | –   | 1,07<br>[1,02; 1,14] <sup>q</sup>                   | ROM: 0,99<br>[0,94; 1,06];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| OPERA II                                | 262            | –   | 1,06<br>[1,00; 1,12] <sup>q</sup>                  | 241            | –   | 1,14<br>[1,08; 1,21] <sup>q</sup>                   | ROM: 0,93<br>[0,87; 0,99];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| Gesamt                                  |                |   |  |                |   |   | ROM: 0,96<br>[0,92; 1,01] <sup>e</sup> ;<br>k. A. |
| 9-Hole Peg Test <sup>o,p</sup>          |                |   |  |                |   |   |   |
| OPERA I                                 | 283            | –   | 0,95<br>[0,93; 0,97] <sup>q</sup>                  | 262            | –   | 0,96<br>[0,94; 0,98] <sup>q</sup>                   | ROM: 0,99<br>[0,96; 1,02];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| OPERA II                                | 259            | –   | 0,94<br>[0,92; 0,97] <sup>q</sup>                  | 243            | –   | 0,98<br>[0,95; 1,00] <sup>q</sup>                   | ROM: 0,97<br>[0,94; 1,00];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| Gesamt                                  |                |   |  |                |   |   | ROM: 0,98<br>[0,96; 1,00] <sup>e</sup> ;<br>k. A. |
| PASAT <sup>m</sup>                      |                |   |  |                |   |   |   |
| OPERA I                                 | 280            | 43,01<br>(12,40)                          | 5,96<br>(0,59)                                     | 258            | 42,17<br>(12,35)                          | 4,53 (0,61)   | 1,43<br>[0,07; 2,79];<br>0,039                    |
| OPERA II                                | 257            | 41,66<br>(12,74)                          | 7,10<br>(0,61)                                     | 239            | 41,10<br>(13,25)                          | 6,46 (0,64)   | 0,64<br>[-0,72; 2,01];<br>0,357                   |
| Gesamt                                  |                |   |  |                |   |   | 1,06<br>[0,10; 2,02];<br>0,031 <sup>e</sup>       |
| Beeinträchtigung durch Fatigue          |                |   |  |                |   |   |   |
| mFIS Gesamtscore <sup>p</sup>           |                |   |  |                |   |   |   |
| OPERA I                                 | 279            | 31,26<br>(18,96)                          | -1,59<br>(1,05)                                    | 249            | 30,78<br>(19,63)                          | 1,02 (1,11)   | -2,61 [-5,05;<br>-0,16];<br>0,037                 |
| OPERA II                                | 255            | 32,03<br>(20,70)                          | -1,65<br>(1,05)                                    | 237            | 33,14<br>(19,88)                          | -1,53<br>(1,09)                                     | -0,12<br>[-2,49; 2,25];<br>0,922                  |
| Gesamt                                  |                |   |  |                |   |   | -1,40 [-3,12;<br>0,31];<br>0,108 <sup>e</sup>     |
| Fatigue mFIS kognitiv <sup>p</sup>      |                |   |  |                |   |   |   |
| OPERA I                                 | 279            | 12,80<br>(9,38)                           | -0,32<br>(0,51)                                    | 249            | 12,77<br>(9,37)                           | 0,59<br>(0,54)                                      | -0,91<br>[-2,11; 0,29];<br>0,136                  |
| OPERA II                                | 255            | 13,07<br>(10,19)                          | -0,37<br>(0,52)                                    | 237            | 14,17<br>(9,93)                           | -1,03<br>(0,54)                                     | 0,66<br>[-0,51; 1,84];<br>0,268                   |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie      | Ocrelizumab    |   |  | IFN-β 1a       |   |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a  |
|--|----------------|---|--|----------------|---|--|--|
|  | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu Woche<br>96 MW <sup>l</sup><br>(SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu<br>Woche 96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>l</sup>   |
| Gesamt                                       |                |   |  |                |   |  | -0,15<br>[-0,99; 0,70];<br>0,735 <sup>e</sup>  |
| Fatigue mFIS physisch <sup>p</sup>           |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I                                      | 279            | 15,65<br>(9,29)                           | -1,01<br>(0,51)                                    | 249            | 15,28<br>(9,73)                           | 0,40<br>(0,54)                                     | -1,41<br>[-2,60; -0,22];<br>0,021  |
| OPERA II                                     | 255            | 15,63<br>(9,77)                           | -0,92<br>(0,53)                                    | 237            | 16,05<br>(9,54)                           | -0,22<br>(0,55)                                    | -0,70<br>[-1,89; 0,48];<br>0,245   |
| Gesamt                                       |                |   |  |                |   |  | -1,07 [-1,91;<br>-0,22];<br>0,013 <sup>e</sup>   |
| Fatigue mFIS psychosozial <sup>p</sup>       |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I                                      | 279            | 2,81<br>(2,24)                            | -0,04<br>(0,13)                                    | 249            | 2,73<br>(2,22)                            | 0,20<br>(0,14)                                     | -0,24<br>[-0,55; 0,07];<br>0,127   |
| OPERA II                                     | 255            | 2,69<br>(2,27)                            | -0,13<br>(0,13)                                    | 237            | 2,91<br>(2,28)                            | -0,06<br>(0,13)                                    | -0,06<br>[-0,35; 0,23];<br>0,670   |
| Gesamt                                       |                |   |  |                |   |  | -0,16<br>[-0,37; 0,06];<br>0,151 <sup>e</sup>  |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS <sup>m</sup> ) |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I                                      | 281            | 72,48<br>(18,14)                          | -1,31<br>(1,11)                                    | 249            | 73,44<br>(18,35)                          | -2,41<br>(1,18)                                    | 1,11<br>[-1,51; 3,72];<br>0,407  |
| OPERA II                                     | 255            | 73,29<br>(17,56)                          | 0,40<br>(1,14)                                     | 237            | 72,14<br>(17,55)                          | -1,88<br>(1,19)                                    | 2,29<br>[-0,30; 4,88];<br>0,083  |
| Gesamt                                       |                |   |  |                |   |  | 1,66<br>[-0,19; 3,50];<br>0,079 <sup>e</sup>   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>    |                |   |  |                |   |  |  |
| SF-36  |                |   |  |                |   |  |  |
| SF-36 PCS <sup>m</sup>                       |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I                                      | 283            | 45,51<br>(9,36)                           | -0,45<br>(0,53)                                    | 253            | 45,21<br>(10,04)                          | -1,93<br>(0,57)                                    | 1,48<br>[0,26; 2,71];<br>0,018   |
| OPERA II                                     | 254            | 44,96<br>(9,92)                           | 0,32<br>(0,53)                                     | 237            | 43,69<br>(9,92)                           | -0,66<br>(0,55)                                    | 0,99<br>[-0,19; 2,17];<br>0,101  |
| Gesamt                                       |                |   |  |                |   |  | 1,25<br>[0,39; 2,10];<br>0,004 <sup>e</sup><br>Hedges' g:<br>0,18<br>[0,06; 0,30] <sup>n</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                  | Ocrelizumab    |   | IFN-β 1a   |                                  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                 |  |  |
|--|----------------|---|--|----------------------------------|---|--|--|
|  | N              | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%)          | N  | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>s</sup>     |  |  |
| SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation <sup>l</sup> ) |                |   |  |                                  |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 53 (18,7)                                 | 253  | 59 (23,3)                        | 0,80<br>[0,58; 1,11];<br>0,186              |  |  |
| OPERA II   | 254            | 41 (16,1)                                 | 237  | 51 (21,5)                        | 0,75<br>[0,52; 1,09];<br>0,128              |  |  |
| Gesamt   |                |   |  |                                  | 0,78<br>[0,61; 0,99];<br>0,044 <sup>e</sup> |  |  |
| SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation <sup>l</sup> )  |                |   |  |                                  |   |  |  |
| OPERA I  | 330            | 53 (16,1)                                 | 317  | 59 (18,6)                        | 0,88<br>[0,63; 1,23];<br>0,443              |  |  |
| OPERA II   | 328            | 41 (12,5)                                 | 334  | 51 (15,3)                        | 0,81<br>[0,56; 1,19];<br>0,286              |  |  |
| Gesamt   |                |   |  |                                  | 0,84<br>[0,66; 1,09];<br>0,190 <sup>e</sup> |  |  |
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                  | Ocrelizumab    |   |  | IFN-β 1a                         |   |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|  | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien<br>-beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu Woche<br>96 MW <sup>l</sup><br>(SE) | N <sup>k</sup>                   | Werte<br>Studien<br>-beginn<br>MW<br>(SD)   | Änderung<br>zu Woche<br>96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>l</sup>         |
| SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit <sup>m</sup>                        |                |   |  |                                  |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 70,55<br>(25,98)                          | -1,81<br>(1,39)                                    | 253                              | 69,56<br>(27,53)                            | -4,21<br>(1,48)                                    | 2,39<br>[-0,76; 5,54];<br>0,136              |
| OPERA II   | 254            | 70,15<br>(25,39)                          | -0,50<br>(1,30)                                    | 237                              | 67,56<br>(26,52)                            | -2,38<br>(1,36)                                    | 1,88<br>[-1,00; 4,76];<br>0,201              |
| Gesamt   |                |   |  |                                  |   |  | 2,15<br>[0,02; 4,29];<br>0,048 <sup>e</sup>  |
| SF-36 körperliche Rollenfunktion <sup>m</sup>                            |                |   |  |                                  |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 61,65<br>(27,88)                          | 1,37<br>(1,54)                                     | 253                              | 60,88<br>(27,69)                            | -1,66<br>(1,64)                                    | 3,03<br>[-0,59; 6,65];<br>0,101              |
| OPERA II   | 254            | 61,78<br>(28,57)                          | 2,16<br>(1,63)                                     | 237                              | 59,32<br>(29,19)                            | 1,10<br>(1,69)                                     | 1,05<br>[-2,61; 4,72];<br>0,572              |
| Gesamt   |                |   |  |                                  |   |  | 2,07<br>[-0,50; 4,65];<br>0,115 <sup>e</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                  | Ocrelizumab    |   |  | IFN-β 1a       |   |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|--|----------------|---|--|----------------|---|--|--|
|  | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu Woche<br>96 MW <sup>l</sup><br>(SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu Woche<br>96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>l</sup>         |
| SF-36 körperliche Schmerzen <sup>m</sup>                                 |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 69,09<br>(25,84)                          | 0,59<br>(1,59)                                     | 253            | 70,11<br>(26,95)                          | -4,59<br>(1,69)                                    | 5,18<br>[1,45; 8,91];<br>0,007               |
| OPERA II   | 254            | 70,13<br>(27,10)                          | -1,34<br>(1,61)                                    | 237            | 65,91<br>(26,28)                          | -3,42<br>(1,69)                                    | 2,08<br>[-1,60; 5,77];<br>0,267              |
| Gesamt   |                |   |  |                |   |  | 3,72<br>[1,10; 6,35];<br>0,006 <sup>e</sup>  |
| SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung <sup>m</sup>                     |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 55,30<br>(20,07)                          | -0,37<br>(1,25)                                    | 253            | 55,37<br>(20,73)                          | 0,00<br>(1,34)                                     | -0,37<br>[-3,34; 2,60];<br>0,805             |
| OPERA II   | 254            | 54,95<br>(21,52)                          | 2,53<br>(1,25)                                     | 237            | 52,61<br>(19,98)                          | 0,13<br>(1,30)                                     | 2,40<br>[-0,46; 5,25];<br>0,100              |
| Gesamt   |                |   |  |                |   |  | 0,99<br>[-1,08; 3,05];<br>0,349 <sup>e</sup> |
| SF-36 MCS <sup>m</sup>   |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 43,02<br>(12,22)                          | 1,56<br>(0,69)                                     | 253            | 44,07<br>(11,88)                          | 1,33<br>(0,73)                                     | 0,23<br>[-1,41; 1,86];<br>0,783              |
| OPERA II   | 254            | 44,70<br>(11,46)                          | 1,20<br>(0,73)                                     | 237            | 44,00<br>(11,43)                          | 0,98<br>(0,76)                                     | 0,22<br>[-1,45; 1,89];<br>0,795              |
| Gesamt   |                |   |  |                |   |  | 0,23<br>[-0,93; 1,40];<br>0,697 <sup>e</sup> |
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                  | Ocrelizumab    |   |  | IFN-β 1a       |   |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|  | N              | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%)          |  | N              | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%)          |  | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>s</sup>      |
| SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation <sup>l</sup> ) |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I  | 283            | 58 (20,5)                                 |  | 253            | 56 (22,1)                                 |  | 0,93<br>[0,67; 1,28];<br>0,651               |
| OPERA II   | 254            | 61 (24,0)                                 |  | 237            | 56 (23,6)                                 |  | 1,02<br>[0,74; 1,39];<br>0,917               |
| Gesamt   |                |   |  |                |   |  | 0,97<br>[0,78; 1,22];<br>0,815 <sup>e</sup>  |
| SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation <sup>u</sup> )  |                |   |  |                |   |  |  |
| OPERA I  | 330            | 58 (17,6)                                 |  | 317            | 56 (17,7)                                 |  | 0,99   |

|  |                      |  |   |                      |  |  |   |
|--|----------------------|--|---|----------------------|--|--|---|
|  |                      |  |   |                      |  |  | [0,71; 1,39];<br>0,969                        |
| OPERA II   | 328                  | 61 (18,6)  |   | 334                  | 56 (16,8)  |  | 1,10<br>[0,79; 1,52];<br>0,585                |
| Gesamt   |                      |  |   |                      |  |  | 1,05<br>[0,83; 1,32];<br>0,702 <sup>e</sup>   |
| <b>Endpunktkategorie<br/>Endpunkt<br/>Studie</b> | <b>Ocrelizumab</b>   |  |   | <b>IFN-β 1a</b>      |  |  | <b>Ocrelizumab<br/>vs. IFN-β 1a</b>           |
|  | <b>N<sup>k</sup></b> | <b>Werte<br/>Studien-<br/>beginn<br/>MW<br/>(SD)</b> | <b>Änderung<br/>zu Woche<br/>96 MW<sup>l</sup><br/>(SE)</b> | <b>N<sup>k</sup></b> | <b>Werte<br/>Studien-<br/>beginn<br/>MW<br/>(SD)</b> | <b>Änderung<br/>zu Woche<br/>96<br/>MW<sup>l</sup>(SE)</b> | <b>MD [95 %-KI];<br/>p-Wert<sup>l</sup></b>   |
| SF-36 Vitalität <sup>m</sup>                     |                      |  |   |                      |  |  |   |
| OPERA I  | 283                  | 49,92<br>(21,73)                                     | 1,65<br>(1,25)  | 253                  | 51,46<br>(21,38)                                     | -1,05<br>(1,32)  | 2,70<br>[-0,21; 5,61];<br>0,069               |
| OPERA II   | 254                  | 51,05<br>(22,90)                                     | 4,71<br>(1,29)  | 237                  | 49,20<br>(20,44)                                     | 2,22<br>(1,35)   | 2,49<br>[-0,45; 5,42];<br>0,097               |
| Gesamt   |                      |  |   |                      |  |  | 2,60<br>[0,54; 4,67];<br>0,014 <sup>e</sup>   |
| SF-36 soziale Funktionsfähigkeit <sup>m</sup>    |                      |  |   |                      |  |  |   |
| OPERA I  | 283                  | 66,93<br>(28,26)                                     | 0,70<br>(1,62)  | 253                  | 70,35<br>(26,57)                                     | -2,48<br>(1,70)  | 3,18<br>[-0,61; 6,98];<br>0,100               |
| OPERA II   | 254                  | 68,60<br>(25,83)                                     | 1,30<br>(1,64)  | 237                  | 67,37<br>(27,10)                                     | 0,50<br>(1,71)   | 0,81<br>[-2,92; 4,53];<br>0,672               |
| Gesamt   |                      |  |   |                      |  |  | 2,09<br>[-0,58; 4,76];<br>0,125 <sup>e</sup>  |
| SF-36 emotionale Rollenfunktion <sup>m</sup>     |                      |  |   |                      |  |  |   |
| OPERA I  | 283                  | 71,14<br>(26,19)                                     | 0,54<br>(1,55)  | 253                  | 70,01<br>(27,96)                                     | 1,56<br>(1,65)   | -1,02<br>[-4,68; 2,65];<br>0,586              |
| OPERA II   | 254                  | 73,73<br>(26,48)                                     | -2,96<br>(1,71)   | 237                  | 71,36<br>(27,69)                                     | -0,35<br>(1,79)  | -2,61<br>[-6,52; 1,30];<br>0,191              |
| Gesamt   |                      |  |   |                      |  |  | -1,77<br>[-4,44; 0,90];<br>0,193 <sup>e</sup> |
| SF-36 psychisches Wohlbefinden <sup>m</sup>      |                      |  |   |                      |  |  |   |
| OPERA I  | 283                  | 63,62<br>(20,47)                                     | 3,28<br>(1,18)  | 253                  | 65,84<br>(19,64)                                     | 2,09<br>(1,25)   | 1,19<br>[-1,60; 3,98];<br>0,404               |
| OPERA II   | 254                  | 66,66<br>(19,35)                                     | 3,54<br>(1,25)  | 237                  | 65,12<br>(18,87)                                     | 0,93<br>(1,30)   | 2,60<br>[-0,26; 5,47];<br>0,075               |
| Gesamt   |                      |  |   |                      |  |  | 1,89<br>[-0,11; 3,88];<br>0,064 <sup>e</sup>  |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter | Ocrelizumab |                                  | IFN-β 1a |                                  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                 |
|--|-------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|---|
|  | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N        | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                      |             |                                  |          |                                  |   |
| 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<br>[0,58; 1,78];<br>0,967 <sup>w</sup> |
| < 40 Jahre   | 205         | 8 (3,9)                          | 196      | 14 (7,1)                         | 0,55<br>[0,23; 1,27]<br>0,162 <sup>w</sup>  |
| ≥ 40 Jahre   | 140         | 15 (10,7)                        | 138      | 8 (5,8)                          | 1,85<br>[0,81; 4,22]<br>0,145 <sup>w</sup>  |
| OPERA II   | 342         | 24 (7,0)                         | 356      | 31 (8,7)                         | 0,81<br>[0,48; 1,34];<br>0,409 <sup>w</sup> |
| < 40 Jahre   | 213         | 9 (4,2)                          | 209      | 16 (7,7)                         | 0,55<br>[0,25; 1,22]<br>0,142 <sup>w</sup>  |
| ≥ 40 Jahre   | 129         | 15 (11,6)                        | 147      | 15 (10,2)                        | 1,14<br>[0,58; 2,24]<br>0,705 <sup>w</sup>  |
| Gesamt   |             |                                  |          |                                  | 0,89<br>[0,61; 1,30];<br>0,557 <sup>e</sup> |
| Gesamt   |             |                                  |          | Interaktionf:                    | p-Wert = 0,018                              |
| < 40 Jahre   |             |                                  |          |                                  | 0,55<br>[0,31; 0,98]<br>0,043 <sup>e</sup>  |
| ≥ 40 Jahre   |             |                                  |          |                                  | 1,39<br>[0,83; 2,33]<br>0,210 <sup>e</sup>  |
| Abbruch wegen UEs  |             |                                  |          |                                  |   |
| OPERA I  | 345         | 10 (2,9)                         | 334      | 20 (6,0)                         | 0,48<br>[0,23; 1,02];<br>0,056 <sup>w</sup> |
| OPERA II   | 342         | 15 (4,4)                         | 356      | 23 (6,5)                         | 0,68<br>[0,36; 1,28];<br>0,231 <sup>w</sup> |
| Gesamt   |             |                                  |          |                                  | 0,59<br>[0,36; 0,95];<br>0,030 <sup>e</sup> |

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

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 Therapie<sup>1</sup>:

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 + BSC<sup>2</sup>

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

| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS):  |                   | keine verwertbaren Daten <sup>o</sup> |               |                               |   |
|--|-------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|---|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |                   |                                       |               |                               |   |
| SF-36:   |                   | keine verwertbaren Daten <sup>o</sup> |               |                               |   |
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>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                                      |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |                   |                                       |               |                               |   |
| UEs  | 486               | 462 (95,1)                            | 239           | 215 (90,0)                    | –   |
| SUEs   | 486               | 99 (20,4)                             | 239           | 53 (22,2)                     | 0,92<br>[0,68; 1,23];<br>0,618 <sup>b</sup>               |
| Abbruch wegen UEs  | 486               | 20 (4,1)                              | 239           | 8 (3,3)                       | 1,23<br>[0,55; 2,75];<br>0,735 <sup>b</sup>               |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion  | 486               | 194 (39,9)                            | 239           | 61 (25,5)                     | 1,56<br>[1,23; 1,99];<br>< 0,001 <sup>b</sup>             |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen  | 486               | 339 (69,8)                            | 239           | 162 (67,8)                    | 1,03<br>[0,93; 1,14] <sup>a</sup> ;<br>0,625 <sup>b</sup> |
| Depression   | 486               | 37 (7,6)                              | 239           | 30 (12,6)                     | 0,61<br>[0,38; 0,96];<br>0,033 <sup>b</sup>               |
| <p>a: Berechnung des IQWiG, asymptotisch<br/> b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)<br/> c: HR, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und Alter<br/> d: p-Wert: Log-Rank-Test<br/> 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.<br/> 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.<br/> 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.<br/> h: positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an<br/> i: Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)<br/> k: negative Veränderung zeigt eine Verbesserung an<br/> l: vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert<br/> m: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI<br/> n: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte<br/> o: Da der Anteil der in der jeweiligen relevanten Analyse nicht berücksichtigten Patienten &gt; 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 Therapie<sup>1</sup>:  
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<sup>®</sup> (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](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 Therapie<sup>1</sup>:

| 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)<br>30.139,74 € (Jahr 2) |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                             | 58,00 €                                      |
| Gesamt   | 50.290,90 € (Jahr 1)<br>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 Bildungsmerkmalen, 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)<br>3 (Jahr 2)    | 355,00 €<br>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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

Ocrevus<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 Therapie<sup>1</sup>:

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

<sup>1</sup> Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst in der Regel mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs 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- $\beta$  1a<sup>2</sup>

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab |                                  | IFN- $\beta$ 1a |                                  | Ocrelizumab<br>vs. IFN- $\beta$ 1a |
|---|-------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------------|
|   | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N               | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert         |
| <b>Mortalität</b>                       |             |                                  |                 |                                  |                                    |
| <b>Gesamtmortalität<sup>a</sup></b>     |             |                                  |                 |                                  |                                    |
| 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<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter | Ocrelizumab |                       |  | IFN- $\beta$ 1a |                       |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN- $\beta$ 1a              |
|--|-------------|-----------------------|--|-----------------|-----------------------|--|---|
|  | N           | n/Patien-<br>tenjahre | Jährliche<br>Schubrate<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | N               | n/Patien-<br>tenjahre | Jährliche<br>Schubrate<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | Rate Ratio<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Morbidität</b>  |             |                       |  |                 |                       |  |   |
| <b>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</b>                     |             |                       |  |                 |                       |  |   |
| <b>jährliche Schubrate</b>                                 |             |                       |  |                 |                       |  |   |
| OPERA I  | 346         | 77/599,8              | 0,15<br>[0,11; 0,20]                             | 336             | 126/559,9             | 0,27<br>[0,21; 0,34]                             | 0,55<br>[0,40; 0,77];<br>< 0,001                |
| < 40 Jahre   | 244         | k. A.                 | 0,12<br>[0,09; 0,16]                             | 243             | k. A.                 | 0,26<br>[0,20; 0,33]                             | 0,45<br>[0,30; 0,67];<br>< 0,001 <sup>d</sup>   |
| ≥ 40 Jahre   | 166         | k. A.                 | 0,17<br>[0,12; 0,23]                             | 168             | k. A.                 | 0,24<br>[0,18; 0,32]                             | 0,69<br>[0,45; 1,08];<br>0,101 <sup>d</sup>     |
| OPERA II   | 342         | 88/578,2              | 0,18<br>[0,14; 0,23]                             | 356             | 142/566,9             | 0,30<br>[0,24; 0,38]                             | 0,60<br>[0,44; 0,82];<br>0,001                  |
| < 40 Jahre   | 252         | k. A.                 | 0,13<br>[0,09; 0,17]                             | 241             | k. A.                 | 0,30<br>[0,24; 0,39]                             | 0,42<br>[0,29; 0,63];<br>< 0,001 <sup>d</sup>   |
| ≥ 40 Jahre   | 165         | k. A.                 | 0,16<br>[0,11; 0,21]                             | 177             | k. A.                 | 0,20<br>[0,15; 0,27]                             | 0,77<br>[0,50; 1,18];<br>0,229 <sup>d</sup>     |
| Gesamt   |             |                       |  |                 |                       |  | 0,58<br>[0,46; 0,73];<br>< 0,001 <sup>e</sup>   |
| Gesamt   |             |                       |  |                 |                       | Interaktion                                      | p-Wert = 0,020                                  |

<sup>2</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-06), Version 1.0, Stand: 27. April 2018 bzw. aus dem IQWiG-Addendum A18-38, Version 1.0, Stand: 11. Juli 2018



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter     | Ocrelizumab |  |  | IFN-β 1a |  |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                   |
|--|-------------|--|--|----------|--|--|---|
|  | N           | n/Patientenjahre   | Jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>c</sup> | N        | n/Patientenjahre   | Jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>c</sup> | Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>     |
| < 40 Jahre   |             |  |  |          |  |  | 0,44<br>[0,33; 0,58];<br>< 0,001 <sup>e</sup> |
| ≥ 40 Jahre   |             |  |  |          |  |  | 0,73<br>[0,53; 0,99];<br>0,043 <sup>e</sup>   |
| jährliche Schubrate nach Schweregrad – mittelschwer/schwer     |             |  |  |          |  |  |   |
| OPERA I  | 346         | 45/599,8   | 0,09<br>[0,06; 0,12]                       | 336      | 73/559,9   | 0,15<br>[0,11; 0,20]                       | 0,56<br>[0,38; 0,84];<br>0,004                |
| OPERA II   | 342         | 50/578,2   | 0,10<br>[0,07; 0,13]                       | 356      | 83/566,9   | 0,16<br>[0,12; 0,21]                       | 0,59<br>[0,40; 0,86];<br>0,006                |
| Gesamt   |             |  |  |          |  |  | 0,58<br>[0,44; 0,76];<br>< 0,001 <sup>g</sup> |
| jährliche Schubrate nach Schweregrad – schwer                  |             |  |  |          |  |  |   |
| OPERA I  | 346         | 2/599,8  | 0,004<br>[0,001;<br>0,02]                  | 336      | 9/559,9  | 0,02<br>[0,01; 0,04]                       | 0,21<br>[0,05; 0,96];<br>0,022                |
| OPERA II   | 342         | 9/578,2  | 0,02<br>[0,01; 0,04]                       | 356      | 12/566,9   | 0,03<br>[0,01; 0,05]                       | 0,73<br>[0,31; 1,74];<br>–                    |
| Gesamt   |             |  |  |          |  |  | 0,53<br>[0,25; 1,12];<br>< 0,097 <sup>g</sup> |
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                        | Ocrelizumab |  |  | IFN-β 1a |  |  | Ocrelizumab<br>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                          |
| Krankheitsschübe (EDSS basiert)                                |             |  |  |          |  |  |   |
| OPERA I  | 346         | n. e.<br>56 (16,2)   |  | 336      | n. e.<br>94 (28,0)   |  | 0,53<br>[0,38; 0,74];<br>< 0,001 <sup>h</sup> |
| OPERA II   | 342         | 23,7<br>[n. e.; n. e.]<br>64 (18,7)  |  | 356      | n. e.<br>101 (28,4)  |  | 0,58<br>[0,42; 0,79];<br>< 0,001 <sup>h</sup> |
| Gesamt   |             |  |  |          |  |  | 0,55<br>[0,44; 0,70];<br>< 0,001 <sup>e</sup> |
| bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) <sup>l</sup> |             |  |  |          |  |  |   |
| OPERA I  | 346         | n. e.<br>20 (5,8)  |  | 336      | n. e.<br>29 (8,6)  |  | 0,63<br>[0,35; 1,11];<br>0,104 <sup>h</sup>   |
| OPERA II   | 342         | n. e.<br>26 (7,6)  |  | 356      | n. e.<br>39 (11,0)   |  | 0,65<br>[0,40; 1,07];<br>0,089 <sup>h</sup>   |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab |  | IFN-β 1a |  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                 |
|---|-------------|--|----------|--|---|
|   | N           | Mediane Zeit<br>bis zum Ereignis<br>in Monaten [95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N        | Mediane Zeit<br>bis zum Ereignis<br>in Monaten [95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | HR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                  |
| Gesamt                                  |             |  |          |  | 0,64<br>[0,44; 0,93];<br>0,019 <sup>e</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab    |  |   | IFN-β 1a       |  |   | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a             |
|---|----------------|--|---|----------------|--|---|---|
|   | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW <sup>l</sup> (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>l</sup> |

Schweregrad der Behinderung

MSFC-z-Score<sup>m</sup>

|          |     |                 |                |     |                |                |   |
|----------|-----|-----------------|----------------|-----|----------------|----------------|---|
| OPERA I  | 274 | -0,02<br>(0,77) | 0,21<br>(0,04) | 254 | 0,02<br>(0,64) | 0,14<br>(0,04) | 0,07<br>[-0,02; 0,16];<br>0,115   |
| OPERA II | 251 | 0,03<br>(0,66)  | 0,26<br>(0,04) | 232 | 0,0<br>(0,67)  | 0,17<br>(0,04) | 0,09<br>[0,01; 0,16];<br>0,028  |
| Gesamt   |     |                 |                |     |                |                | 0,08<br>[0,02; 0,14];<br>0,008 <sup>e</sup><br>Hedges' g: 0,16<br>[0,04; 0,29] <sup>g</sup> |

Timed 25-Foot Walk<sup>o, p</sup>

|          |     |   |                                      |     |   |                                      |   |
|----------|-----|---|--------------------------------------|-----|---|--------------------------------------|---|
| OPERA I  | 284 | - | 1,07<br>[1,01;<br>1,13] <sup>q</sup> | 262 | - | 1,07<br>[1,02;<br>1,14] <sup>q</sup> | ROM: 0,99<br>[0,94; 1,06];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| OPERA II | 262 | - | 1,06<br>[1,00;<br>1,12] <sup>q</sup> | 241 | - | 1,14<br>[1,08;<br>1,21] <sup>q</sup> | ROM: 0,93<br>[0,87; 0,99];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| Gesamt   |     |   |                                      |     |   |                                      | ROM: 0,96<br>[0,92; 1,01] <sup>e</sup> ;<br>k. A. |

9-Hole Peg Test<sup>o, p</sup>

|          |     |   |                                      |     |   |                                      |   |
|----------|-----|---|--------------------------------------|-----|---|--------------------------------------|---|
| OPERA I  | 283 | - | 0,95<br>[0,93;<br>0,97] <sup>q</sup> | 262 | - | 0,96<br>[0,94;<br>0,98] <sup>q</sup> | ROM: 0,99<br>[0,96; 1,02];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| OPERA II | 259 | - | 0,94<br>[0,92;<br>0,97] <sup>q</sup> | 243 | - | 0,98<br>[0,95;<br>1,00] <sup>q</sup> | ROM: 0,97<br>[0,94; 1,00];<br>k. A. <sup>r</sup>  |
| Gesamt   |     |   |                                      |     |   |                                      | ROM: 0,98<br>[0,96; 1,00] <sup>e</sup> ;<br>k. A. |

PASAT<sup>m</sup>

|          |     |                  |                |     |                  |                |                                 |
|----------|-----|------------------|----------------|-----|------------------|----------------|---------------------------------|
| OPERA I  | 280 | 43,01<br>(12,40) | 5,96<br>(0,59) | 258 | 42,17<br>(12,35) | 4,53<br>(0,61) | 1,43<br>[0,07; 2,79];<br>0,039  |
| OPERA II | 257 | 41,66<br>(12,74) | 7,10<br>(0,61) | 239 | 41,10<br>(13,25) | 6,46<br>(0,64) | 0,64<br>[-0,72; 2,01];<br>0,357 |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie           | Ocrelizumab    |  |                                    | IFN-β 1a       |  |                                    | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                    |
|---|----------------|--|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|--|
|   | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                     |
| Gesamt  |                |  |                                    |                |  |                                    | 1,06<br>[0,10; 2,02];<br>0,031 <sup>e</sup>    |
| <b>Beeinträchtigung durch Fatigue</b>             |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| <b>mFIS Gesamtscore<sup>P</sup></b>               |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I   | 279            | 31,26<br>(18,96)                       | -1,59<br>(1,05)                    | 249            | 30,78<br>(19,63)                       | 1,02<br>(1,11)                     | -2,61<br>[-5,05; -0,16];<br>0,037              |
| OPERA II  | 255            | 32,03<br>(20,70)                       | -1,65<br>(1,05)                    | 237            | 33,14<br>(19,88)                       | -1,53<br>(1,09)                    | -0,12<br>[-2,49; 2,25];<br>0,922               |
| Gesamt  |                |  |                                    |                |  |                                    | -1,40<br>[-3,12; 0,31];<br>0,108 <sup>e</sup>  |
| <b>Fatigue mFIS kognitiv<sup>P</sup></b>          |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I   | 279            | 12,80<br>(9,38)                        | -0,32<br>(0,51)                    | 249            | 12,77<br>(9,37)                        | 0,59<br>(0,54)                     | -0,91<br>[-2,11; 0,29];<br>0,136               |
| OPERA II  | 255            | 13,07<br>(10,19)                       | -0,37<br>(0,52)                    | 237            | 14,17<br>(9,93)                        | -1,03<br>(0,54)                    | 0,66<br>[-0,51; 1,84];<br>0,268                |
| Gesamt  |                |  |                                    |                |  |                                    | -0,15<br>[-0,99; 0,70];<br>0,735 <sup>e</sup>  |
| <b>Fatigue mFIS physisch<sup>P</sup></b>          |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I   | 279            | 15,65<br>(9,29)                        | -1,01<br>(0,51)                    | 249            | 15,28<br>(9,73)                        | 0,40<br>(0,54)                     | -1,41<br>[-2,60; -0,22];<br>0,021              |
| OPERA II  | 255            | 15,63<br>(9,77)                        | -0,92<br>(0,53)                    | 237            | 16,05<br>(9,54)                        | -0,22<br>(0,55)                    | -0,70<br>[-1,89; 0,48];<br>0,245               |
| Gesamt  |                |  |                                    |                |  |                                    | -1,07<br>[-1,91; -0,22];<br>0,013 <sup>e</sup> |
| <b>Fatigue mFIS psychosozial<sup>P</sup></b>      |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I   | 279            | 2,81<br>(2,24)                         | -0,04<br>(0,13)                    | 249            | 2,73<br>(2,22)                         | 0,20<br>(0,14)                     | -0,24<br>[-0,55; 0,07];<br>0,127               |
| OPERA II  | 255            | 2,69<br>(2,27)                         | -0,13<br>(0,13)                    | 237            | 2,91<br>(2,28)                         | -0,06<br>(0,13)                    | -0,06<br>[-0,35; 0,23];<br>0,670               |
| Gesamt  |                |  |                                    |                |  |                                    | -0,16<br>[-0,37; 0,06];<br>0,151 <sup>e</sup>  |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS<sup>m</sup>)</b> |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I   | 281            | 72,48<br>(18,14)                       | -1,31<br>(1,11)                    | 249            | 73,44<br>(18,35)                       | -2,41<br>(1,18)                    | 1,11<br>[-1,51; 3,72];<br>0,407                |





| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab    |  |                                    | IFN-β 1a       |  |                                    | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|---|----------------|--|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|--|
|   | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>f</sup>      |
| OPERA II                                | 255            | 73,29<br>(17,56)                       | 0,40<br>(1,14)                     | 237            | 72,14<br>(17,55)                       | -1,88<br>(1,19)                    | 2,29<br>[-0,30; 4,88];<br>0,083              |
| Gesamt                                  |                |  |                                    |                |  |                                    | 1,66<br>[-0,19; 3,50];<br>0,079 <sup>e</sup> |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

SF-36 PCS<sup>m</sup>

|          |     |                 |                 |     |                  |                 |   |
|----------|-----|-----------------|-----------------|-----|------------------|-----------------|---|
| OPERA I  | 283 | 45,51<br>(9,36) | -0,45<br>(0,53) | 253 | 45,21<br>(10,04) | -1,93<br>(0,57) | 1,48<br>[0,26; 2,71];<br>0,018  |
| OPERA II | 254 | 44,96<br>(9,92) | 0,32<br>(0,53)  | 237 | 43,69<br>(9,92)  | -0,66<br>(0,55) | 0,99<br>[-0,19; 2,17];<br>0,101   |
| Gesamt   |     |                 |                 |     |                  |                 | 1,25<br>[0,39; 2,10];<br>0,004 <sup>e</sup><br>Hedges' g: 0,18<br>[0,06; 0,30] <sup>n</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab |                                  | IFN-β 1a |                                  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a             |
|---|-------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|---|
|   | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N        | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>f</sup> |

SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation<sup>l</sup>)

|          |     |           |     |           |   |
|----------|-----|-----------|-----|-----------|---|
| OPERA I  | 283 | 53 (18,7) | 253 | 59 (23,3) | 0,80<br>[0,58; 1,11];<br>0,186              |
| OPERA II | 254 | 41 (16,1) | 237 | 51 (21,5) | 0,75<br>[0,52; 1,09];<br>0,128              |
| Gesamt   |     |           |     |           | 0,78<br>[0,61; 0,99];<br>0,044 <sup>e</sup> |

SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation<sup>l</sup>)

|          |     |           |     |           |   |
|----------|-----|-----------|-----|-----------|---|
| OPERA I  | 330 | 53 (16,1) | 317 | 59 (18,6) | 0,88<br>[0,63; 1,23];<br>0,443              |
| OPERA II | 328 | 41 (12,5) | 334 | 51 (15,3) | 0,81<br>[0,56; 1,19];<br>0,286              |
| Gesamt   |     |           |     |           | 0,84<br>[0,66; 1,09];<br>0,190 <sup>e</sup> |





| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                    | Ocrelizumab    |  |                                    | IFN-β 1a       |  |                                    | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|--|----------------|--|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|--|
|  | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KJ];<br>p-Wert                   |
| <b>SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit<sup>m</sup></b>    |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I  | 283            | 70,55<br>(25,98)                       | -1,81<br>(1,39)                    | 253            | 69,56<br>(27,53)                       | -4,21<br>(1,48)                    | 2,39<br>[-0,76; 5,54];<br>0,136              |
| OPERA II   | 254            | 70,15<br>(25,39)                       | -0,50<br>(1,30)                    | 237            | 67,56<br>(26,52)                       | -2,38<br>(1,36)                    | 1,88<br>[-1,00; 4,76];<br>0,201              |
| Gesamt   |                |  |                                    |                |  |                                    | 2,15<br>[0,02; 4,29];<br>0,048 <sup>a</sup>  |
| <b>SF-36 körperliche Rollenfunktion<sup>m</sup></b>        |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I  | 283            | 61,65<br>(27,88)                       | 1,37<br>(1,54)                     | 253            | 60,88<br>(27,69)                       | -1,66<br>(1,64)                    | 3,03<br>[-0,59; 6,65];<br>0,101              |
| OPERA II   | 254            | 61,78<br>(28,57)                       | 2,16<br>(1,63)                     | 237            | 59,32<br>(29,19)                       | 1,10<br>(1,69)                     | 1,05<br>[-2,61; 4,72];<br>0,572              |
| Gesamt   |                |  |                                    |                |  |                                    | 2,07<br>[-0,50; 4,65];<br>0,115 <sup>a</sup> |
| <b>SF-36 körperliche Schmerzen<sup>m</sup></b>             |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I  | 283            | 69,09<br>(25,84)                       | 0,59<br>(1,59)                     | 253            | 70,11<br>(26,95)                       | -4,59<br>(1,69)                    | 5,18<br>[1,45; 8,91];<br>0,007               |
| OPERA II   | 254            | 70,13<br>(27,10)                       | -1,34<br>(1,61)                    | 237            | 65,91<br>(26,28)                       | -3,42<br>(1,69)                    | 2,08<br>[-1,60; 5,77];<br>0,267              |
| Gesamt   |                |  |                                    |                |  |                                    | 3,72<br>[1,10; 6,35];<br>0,006 <sup>a</sup>  |
| <b>SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung<sup>m</sup></b> |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I  | 283            | 55,30<br>(20,07)                       | -0,37<br>(1,25)                    | 253            | 55,37<br>(20,73)                       | 0,00<br>(1,34)                     | -0,37<br>[-3,34; 2,60];<br>0,805             |
| OPERA II   | 254            | 54,95<br>(21,52)                       | 2,53<br>(1,25)                     | 237            | 52,61<br>(19,98)                       | 0,13<br>(1,30)                     | 2,40<br>[-0,46; 5,25];<br>0,100              |
| Gesamt   |                |  |                                    |                |  |                                    | 0,99<br>[-1,08; 3,05];<br>0,349 <sup>a</sup> |
| <b>SF-36 MCS<sup>m</sup></b>                               |                |  |                                    |                |  |                                    |  |
| OPERA I  | 283            | 43,02<br>(12,22)                       | 1,56<br>(0,69)                     | 253            | 44,07<br>(11,88)                       | 1,33<br>(0,73)                     | 0,23<br>[-1,41; 1,86];<br>0,783              |
| OPERA II   | 254            | 44,70<br>(11,46)                       | 1,20<br>(0,73)                     | 237            | 44,00<br>(11,43)                       | 0,98<br>(0,76)                     | 0,22<br>[-1,45; 1,89];<br>0,795              |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab |  |                                    | IFN-β 1a |  |                                    | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|---|-------------|--|------------------------------------|----------|--|------------------------------------|--|
|   | N*          | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | N*       | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                   |
| Gesamt                                  |             |  |                                    |          |  |                                    | 0,23<br>[-0,93; 1,40];<br>0,697 <sup>a</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab |                                  | IFN-β 1a |                                  | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a             |
|---|-------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|---|
|   | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N        | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |

SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation<sup>b</sup>)

|          |     |           |     |           |   |
|----------|-----|-----------|-----|-----------|---|
| OPERA I  | 283 | 58 (20,5) | 253 | 56 (22,1) | 0,93<br>[0,67; 1,28];<br>0,651              |
| OPERA II | 254 | 61 (24,0) | 237 | 56 (23,6) | 1,02<br>[0,74; 1,39];<br>0,917              |
| Gesamt   |     |           |     |           | 0,97<br>[0,78; 1,22];<br>0,815 <sup>a</sup> |

SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation<sup>b</sup>)

|          |     |           |     |           |   |
|----------|-----|-----------|-----|-----------|---|
| OPERA I  | 330 | 58 (17,6) | 317 | 56 (17,7) | 0,99<br>[0,71; 1,39];<br>0,969              |
| OPERA II | 328 | 61 (18,6) | 334 | 56 (16,8) | 1,10<br>[0,79; 1,52];<br>0,585              |
| Gesamt   |     |           |     |           | 1,05<br>[0,83; 1,32];<br>0,702 <sup>a</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab |  |                                    | IFN-β 1a |  |                                    | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a |
|---|-------------|--|------------------------------------|----------|--|------------------------------------|-----------------------------|
|   | N*          | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | N*       | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert  |

SF-36 Vitalität<sup>m</sup>

|          |     |                  |                |     |                  |                 |   |
|----------|-----|------------------|----------------|-----|------------------|-----------------|---|
| OPERA I  | 283 | 49,92<br>(21,73) | 1,65<br>(1,25) | 253 | 51,46<br>(21,38) | -1,05<br>(1,32) | 2,70<br>[-0,21; 5,61];<br>0,069             |
| OPERA II | 254 | 51,05<br>(22,90) | 4,71<br>(1,29) | 237 | 49,20<br>(20,44) | 2,22<br>(1,35)  | 2,49<br>[-0,45; 5,42];<br>0,097             |
| Gesamt   |     |                  |                |     |                  |                 | 2,60<br>[0,54; 4,67];<br>0,014 <sup>a</sup> |

SF-36 soziale Funktionsfähigkeit<sup>m</sup>

|         |     |                  |                |     |                  |                 |                                 |
|---------|-----|------------------|----------------|-----|------------------|-----------------|---------------------------------|
| OPERA I | 283 | 66,93<br>(28,26) | 0,70<br>(1,62) | 253 | 70,35<br>(26,57) | -2,48<br>(1,70) | 3,18<br>[-0,61; 6,98];<br>0,100 |
|---------|-----|------------------|----------------|-----|------------------|-----------------|---------------------------------|



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab    |  |                                    | IFN-β 1a       |  |                                    | Ocrelizumab<br>vs. IFN-β 1a                  |
|---|----------------|--|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|--|
|   | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | N <sup>k</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 96<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                   |
| OPERA II                                | 254            | 68,60<br>(25,83)                       | 1,30<br>(1,64)                     | 237            | 67,37<br>(27,10)                       | 0,50<br>(1,71)                     | 0,81<br>[-2,92; 4,53];<br>0,672              |
| Gesamt                                  |                |  |                                    |                |  |                                    | 2,09<br>[-0,58; 4,76];<br>0,125 <sup>e</sup> |

SF-36 emotionale Rollenfunktion<sup>m</sup>

|          |     |                  |                 |     |                  |                 |   |
|----------|-----|------------------|-----------------|-----|------------------|-----------------|---|
| OPERA I  | 283 | 71,14<br>(26,19) | 0,54<br>(1,55)  | 253 | 70,01<br>(27,96) | 1,56<br>(1,65)  | -1,02<br>[-4,68; 2,65];<br>0,586              |
| OPERA II | 254 | 73,73<br>(26,48) | -2,96<br>(1,71) | 237 | 71,36<br>(27,69) | -0,35<br>(1,79) | -2,61<br>[-6,52; 1,30];<br>0,191              |
| Gesamt   |     |                  |                 |     |                  |                 | -1,77<br>[-4,44; 0,90];<br>0,193 <sup>e</sup> |

SF-36 psychisches Wohlbefinden<sup>m</sup>

|          |     |                  |                |     |                  |                |  |
|----------|-----|------------------|----------------|-----|------------------|----------------|--|
| OPERA I  | 283 | 63,62<br>(20,47) | 3,28<br>(1,18) | 253 | 65,84<br>(19,64) | 2,09<br>(1,25) | 1,19<br>[-1,60; 3,98];<br>0,404              |
| OPERA II | 254 | 66,66<br>(19,35) | 3,54<br>(1,25) | 237 | 65,12<br>(18,87) | 0,93<br>(1,30) | 2,60<br>[-0,26; 5,47];<br>0,075              |
| Gesamt   |     |                  |                |     |                  |                | 1,89<br>[-0,11; 3,88];<br>0,064 <sup>e</sup> |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter | Ocrelizumab |                                  | IFN-β 1a |                                  | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a   |
|--|-------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------------------------|
|  | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N        | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>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<br>[0,58; 1,78];<br>0,967 <sup>w</sup> |
| < 40 Jahre | 205 | 8 (3,9)   | 196 | 14 (7,1) | 0,55<br>[0,23; 1,27]<br>0,162 <sup>w</sup>  |
| ≥ 40 Jahre | 140 | 15 (10,7) | 138 | 8 (5,8)  | 1,85<br>[0,81; 4,22]<br>0,145 <sup>w</sup>  |
| OPERA II   | 342 | 24 (7,0)  | 356 | 31 (8,7) | 0,81<br>[0,48; 1,34];<br>0,409 <sup>w</sup> |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter | Ocrelizumab |                                  | IFN-β 1a |                                  | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a<br>RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert |
|--|-------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|--|
|  | N           | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N        | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) |  |
| < 40 Jahre   | 213         | 9 (4,2)                          | 209      | 16 (7,7)                         | 0,55<br>[0,25; 1,22]<br>0,142 <sup>w</sup>             |
| ≥ 40 Jahre   | 129         | 15 (11,6)                        | 147      | 15 (10,2)                        | 1,14<br>[0,58; 2,24]<br>0,705 <sup>w</sup>             |
| Gesamt   |             |                                  |          |                                  | 0,89<br>[0,61; 1,30];<br>0,557 <sup>e</sup>            |
| Gesamt   |             |                                  |          | Interaktion <sup>f</sup> :       | p-Wert = 0,018   |
| < 40 Jahre   |             |                                  |          |                                  | 0,55<br>[0,31; 0,98]<br>0,043 <sup>e</sup>             |
| ≥ 40 Jahre   |             |                                  |          |                                  | 1,39<br>[0,83; 2,33]<br>0,210 <sup>e</sup>             |
| <b>Abbruch wegen UEs</b>                                   |             |                                  |          |                                  |  |
| OPERA I  | 345         | 10 (2,9)                         | 334      | 20 (6,0)                         | 0,48<br>[0,23; 1,02];<br>0,056 <sup>w</sup>            |
| OPERA II   | 342         | 15 (4,4)                         | 356      | 23 (6,5)                         | 0,68<br>[0,36; 1,28];<br>0,231 <sup>w</sup>            |
| Gesamt   |             |                                  |          |                                  | 0,59<br>[0,36; 0,95];<br>0,030 <sup>e</sup>            |
| <b>Grippeähnliche Erkrankung</b>                           |             |                                  |          |                                  |  |
| OPERA I  | 345         | 13 (3,8)                         | 334      | 70 (21,0)                        | 0,18<br>[0,10; 0,32];<br>< 0,001 <sup>w</sup>          |
| OPERA II   | 342         | 22 (6,4)                         | 356      | 84 (23,6)                        | 0,27<br>[0,17; 0,43];<br>< 0,001 <sup>w</sup>          |
| Gesamt   |             |                                  |          |                                  | 0,23<br>[0,16; 0,33];<br>< 0,001 <sup>b</sup>          |
| <b>Reaktion an der Injektionsstelle</b>                    |             |                                  |          |                                  |  |
| OPERA I  | 345         | 0 (0,0)                          | 334      | 13 (3,9)                         | 0,04<br>[0; 0,60];<br>< 0,001 <sup>x</sup>             |
| OPERA II   | 342         | 2 (0,6)                          | 356      | 26 (7,3)                         | 0,08<br>[0,02; 0,33];<br>< 0,001 <sup>w</sup>          |
| Gesamt   |             |                                  |          |                                  | 0,05<br>[0,01; 0,22];<br>< 0,001 <sup>e</sup>          |
| <b>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</b>         |             |                                  |          |                                  |  |
| OPERA I  | 345         | 98 (28,4)                        | 334      | 20 (6,0)                         | 4,74<br>[3,00; 7,49];<br>< 0,001 <sup>w</sup>          |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Subgruppe Alter | Ocrelizumab      |                                  | IFN-β 1a         |                                  | Ocrelizumab vs. IFN-β 1a<br>RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert |
|--|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|--|
|  | N                | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N                | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) |  |
| OPERA II   | 342              | 128 (37,4)                       | 356              | 43 (12,1)                        | 3,10<br>[2,27; 4,23];<br>< 0,001 <sup>w</sup>          |
| Gesamt   |                  |                                  |                  |                                  | 3,61<br>[2,79; 4,67];<br>< 0,001 <sup>e</sup>          |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>y</sup></b> |                  |                                  |                  |                                  |  |
| OPERA I  | 345              | 186 (53,9)                       | 334              | 175 (52,4)                       | 1,03<br>[0,89; 1,19];<br>0,692 <sup>w</sup>            |
| OPERA II   | 342              | 200 (58,5)                       | 356              | 181 (50,8)                       | 1,15<br>[1,00; 1,32];<br>0,043 <sup>w</sup>            |
| Gesamt   |                  |                                  |                  |                                  | 1,09<br>[0,99; 1,20];<br>0,083 <sup>e</sup>            |
| <b>Depression</b>  |                  |                                  |                  |                                  |  |
| OPERA I  | 408 <sup>z</sup> | 30 (7,4)                         | 409 <sup>z</sup> | 24 (5,9)                         | 1,25<br>[0,75; 2,11] <sup>n</sup> ;<br>k. A.           |
| OPERA II   | 417 <sup>z</sup> | 34 (8,2)                         | 417 <sup>z</sup> | 30 (7,2)                         | 1,13<br>[0,71; 1,82] <sup>n</sup> ;<br>k. A.           |
| Gesamt   |                  |                                  |                  |                                  | 1,19<br>[0,84; 1,68];<br>0,337 <sup>g</sup>            |

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- $\beta$ : 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 Therapie<sup>1</sup>:

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 + BSC<sup>2</sup>

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt       | Ocrelizumab + BSC |                                  | Placebo + BSC |                                  | Ocrelizumab + BSC<br>vs. Placebo + BSC<br><br>RR<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> ;<br>p-Wert |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|--|
|                                     | N                 | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N             | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) |  |
| <b>Mortalität</b>                   |                   |                                  |               |                                  |  |
| Gesamtmortalität<br>(27. Juli 2015) | 486               | 4 (0,8)                          | 239           | 1 (0,4)                          | POR: 1,80<br>[0,28; 11,70] <sup>a</sup> ;<br>0,618 <sup>b</sup>                        |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                 | Ocrelizumab + BSC |  | Placebo + BSC |  | Ocrelizumab + BSC<br>vs. Placebo + BSC<br><br>HR<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> ;<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|-------------------|--|---------------|--|---|
|   | N                 | Mediane Zeit<br>bis zum Ereignis<br>in Monaten [95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N             | Mediane Zeit<br>bis zum Ereignis<br>in Monaten [95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) |   |
| <b>Morbidität</b>   |                   |  |               |  |   |
| <b>Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) nach 24 Wochen</b> |                   |  |               |  |   |

|                                    |     |                     |     |                    |                                |
|------------------------------------|-----|---------------------|-----|--------------------|--------------------------------|
| Ersetzungsstrategie 1 <sup>e</sup> | 487 | n. e.<br>128 (26,3) | 244 | n. e.<br>71 (29,1) | 0,82<br>[0,62; 1,10];<br>0,188 |
| Ersetzungsstrategie 2 <sup>f</sup> | 487 | n. e.<br>144 (29,6) | 244 | n. e.<br>87 (35,7) | 0,75<br>[0,58; 0,98];<br>0,037 |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab + BSC |  |                                     | Placebo + BSC  |  |                                     | Ocrelizumab + BSC<br>vs. Placebo + BSC<br><br>MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert |
|---|-------------------|--|-------------------------------------|----------------|--|-------------------------------------|--|
|   | N <sup>g</sup>    | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 120<br>MW (SE) | N <sup>g</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 120<br>MW (SE) |  |
| <b>Schweregrad der Behinderung</b>      |                   |  |                                     |                |  |                                     |  |

|                                    |     |                |                                      |     |                |                                      |  |
|------------------------------------|-----|----------------|--------------------------------------|-----|----------------|--------------------------------------|--|
| MSFC-z-Score <sup>h</sup>          | 383 | 0,00<br>(0,73) | -0,13<br>(0,04)                      | 170 | 0,02<br>(0,67) | -0,21<br>(0,06)                      | 0,09<br>[-0,05; 0,22];<br>0,217 <sup>i</sup> |
| Timed 25-Foot Walk <sup>k, l</sup> | 397 | -              | 1,31<br>[1,20;<br>1,42] <sup>m</sup> | 174 | -              | 1,39<br>[1,24;<br>1,56] <sup>m</sup> | 0,94<br>[0,84; 1,05]<br>k. A. <sup>n</sup>   |
| 9-Hole Peg Test <sup>k, l</sup>    | 400 | -              | 1,04<br>[1,01;<br>1,07] <sup>m</sup> | 172 | -              | 1,08<br>[1,04;<br>1,13] <sup>m</sup> | 0,96<br>[0,92; 1,00]<br>k. A. <sup>n</sup>   |



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie | Ocrelizumab + BSC |  |                                     | Placebo + BSC                         |  |                                     | Ocrelizumab + BSC<br>vs. Placebo + BSC      |
|---|-------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
|   | N <sup>g</sup>    | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 120<br>MW (SE) | N <sup>g</sup>                        | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung zu<br>Woche 120<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                  |
| PASAT <sup>h</sup>                      | 386               | 40,84<br>(13,92)                       | 4,74<br>(0,49)                      | 172                                   | 40,07<br>(14,06)                       | 4,72<br>(0,66)                      | 0,02<br>[-1,45; 1,49]<br>0,979 <sup>i</sup> |
| Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS):  |                   |  |                                     | keine verwertbaren Daten <sup>o</sup> |  |                                     |   |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS):         |                   |  |                                     | keine verwertbaren Daten <sup>o</sup> |  |                                     |   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität      |                   |  |                                     |                                       |  |                                     |   |
| SF-36:                                  |                   |  |                                     | keine verwertbaren Daten <sup>o</sup> |  |                                     |   |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie        | Ocrelizumab + BSC |                                  | Placebo + BSC |                                  | Ocrelizumab + BSC<br>vs. Placebo + BSC                    |
|--|-------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---|
|  | N                 | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | N             | Patienten mit<br>Ereignis n1 (%) | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                                |
| Nebenwirkungen                                 |                   |                                  |               |                                  |   |
| UEs  | 486               | 462 (95,1)                       | 239           | 215 (90,0)                       | -   |
| SUEs   | 486               | 99 (20,4)                        | 239           | 53 (22,2)                        | 0,92<br>[0,68; 1,23];<br>0,618 <sup>b</sup>               |
| Abbruch wegen UEs                              | 486               | 20 (4,1)                         | 239           | 8 (3,3)                          | 1,23<br>[0,55; 2,75];<br>0,735 <sup>b</sup>               |
| Reaktion im Zusammenhang<br>mit einer Infusion | 486               | 194 (39,9)                       | 239           | 61 (25,5)                        | 1,56<br>[1,23; 1,99];<br>< 0,001 <sup>b</sup>             |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen     | 486               | 339 (69,8)                       | 239           | 162 (67,8)                       | 1,03<br>[0,93; 1,14] <sup>a</sup> ;<br>0,625 <sup>b</sup> |
| Depression                                     | 486               | 37 (7,6)                         | 239           | 30 (12,6)                        | 0,61<br>[0,38; 0,96];<br>0,033 <sup>b</sup>               |

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.

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 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 bis 149 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>1</sup>:  
ca. 15 500 bis 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 bis 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 Ocrelizumab<sup>®</sup> (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](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 |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                                  |
| Ocrelizumab                           | 31 426,12 €                      |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen  | 150,30 €                         |
| <b>Gesamt</b>                         | <b>31 576,42 €</b>               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                                  |
| Interferon beta-1a                    | 19 933,42 €                      |
| Interferon beta-1b                    | 16 029,11 €                      |
| Glatirameracetat                      | 11 263,55 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2018)





- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>1</sup>:

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten pro Patient                     |
|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                      |  |
| Ocrelizumab   | 31 426,12 €  |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                                    | 150,30 €   |
| <b>Gesamt</b>   | <b>31 576,42 €</b>                                   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                   |  |
| <b>Therapiewechsel auf Alemtuzumab oder Natalizumab oder Fingolimod</b> |  |
| Alemtuzumab   | 50 232,90 € (Jahr 1)<br>30 139,74 € (Jahr 2)         |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                                    | 58,00 €  |
| <b>Gesamt</b>   | <b>50 290,90 € (Jahr 1)<br/>30 197,74 € (Jahr 2)</b> |
| Fingolimod  | 22 142,50 €  |
| Natalizumab   | 29 781,70 €  |
| <b>Wechsel innerhalb der Basistherapeutika, sofern geeignet</b>         |  |
| 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. Juli 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     |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                                      |
| Ocrelizumab                           | 31 426,12 €                          |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen  | 150,30 €                             |
| <b>Gesamt</b>                         | <b>31 576,42 €</b>                   |
| Best-Supportive-Care                  | Patientenindividuell unterschiedlich |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                                      |
| Best-Supportive-Care                  | Patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                                     | Art der Leistung  | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--|---|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                           |   |                    |                             |                             |
| Ocrelizumab  | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 2                           | 142,00 €                    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b)</b> |   |                    |                             |                             |
| Alemtuzumab  | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 5 (Jahr 1)<br>3 (Jahr 2)    | 355,00 €<br>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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Januar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Ocrelizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. Juli 2018 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ocrelizumab](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ocrelizumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ocrelizumab
- **Handelsname:** Ocrevus®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-02-01-D-332)

- [Modul 1 \(263,9 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2270/2018-01-10\\_Modul1\\_Ocrelizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2270/2018-01-10_Modul1_Ocrelizumab.pdf))
- [Modul 2 \(154,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2271/2018-01-10\\_Modul2\\_Ocrelizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2271/2018-01-10_Modul2_Ocrelizumab.pdf))
- [Modul 3A \(752,6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10\\_Modul3A\\_Ocrelizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf))
- [Modul 3B \(548,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2273/2018-01-10\\_Modul3B\\_Ocrelizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2273/2018-01-10_Modul3B_Ocrelizumab.pdf))

- **Modul 4A (27,9 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10\\_Modul4A\\_Ocrelizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf))
- **Modul 4B (3,0 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2275/2018-01-10\\_Modul4B\\_Ocrelizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2275/2018-01-10_Modul4B_Ocrelizumab.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO - 1 (391,2 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2276/Unterlage-nach-Kapitel5\\_%C2%A717-Abs1-VerfO\\_aktualisierte%20Recherche%20M4A\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2276/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_aktualisierte%20Recherche%20M4A_Ocrelizumab_D-332.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO - 2 (380,6 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2277/Unterlage-nach-Kapitel5\\_%C2%A717-Abs1-VerfO\\_aktualisierte%20Recherche\\_M4B\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2277/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_aktualisierte%20Recherche_M4B_Ocrelizumab_D-332.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,8 MB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2279/2018-02-01\\_Informationen-zVT\\_Ocrelizumab-D-332.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2279/2018-02-01_Informationen-zVT_Ocrelizumab-D-332.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ocrelizumab (Ocrevus®)

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).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ocrelizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ist:

a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

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

b) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ([1])

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) Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), ist:

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.*

Stand der Information: Januar 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss*



[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 krankheits-modifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,5 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2278/2018-02-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ocrelizumab-D-332.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2278/2018-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ocrelizumab-D-332.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2018
- Mündliche Anhörung: 12.06.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 04.06.2018 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2018** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ( [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ocrelizumab%20-%202018-02-01-D-332>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ocrelizumab - 2018-02-01-D-332*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden



Die mündliche Anhörung wird am 12.06.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.06.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.06.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Ocrelizumab

Stand: 04.06.2018

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Roche Pharma AG   | 23.05.2018    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer   | 23.05.2018    |
| Celgene GmbH  | 17.05.2018    |
| Teva GmbH   | 18.05.2018    |
| Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH   | 22.05.2018    |
| Novartis Pharma GmbH  | 22.05.2018    |
| Almirall Hermal GmbH  | 22.05.2018    |
| Merck Serono GmbH   | 22.05.2018    |
| NeuroTransData, Prof. Braune  | 23.05.2018    |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH   | 23.05.2018    |
| Biogen GmbH   | 23.05.2018    |
| Prof. Hemmer in Abstimmung mit dem Vorstand des<br>Krankheitsorientierten Kompetenznetz Multiple Sklerose und<br>Arbeitsgruppe für klinische Studien der Deutschen<br>Gesellschaft für Neurologie | 23.05.2018    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   | 23.05.2018    |
| Bayer Vital GmbH  | 23.05.2018    |
| Prof. Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowissenschaften,<br>Uniklinik Dresden   | 23.05.2018    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Roche Pharma AG</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Knoerzer, Hr. Dr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Wagle, Fr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Roske, Fr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Wernsdoerfer, Hr. Dr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b> |         |         |         |         |         |         |
| Paul, Hr. Prof. Dr.  | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |
| Groß, Hr. Prof. Dr.  | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Celgene GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Spinner, Fr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Keuchel, Fr.   | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | ja      |

| Organisation, Name   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Teva GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Glatte, Fr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Rath, Fr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Novartis Pharma GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Pleiser, Fr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Schäuble, Fr. Prof. Dr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Almirall Hermal GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Essner, Fr. Dr.  | nein    | ja      | nein    | nein    | ja      | nein    |
| Akmaz, Hr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Merck Serono GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Flügel, Fr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Steinbach Buechert, Fr. Dr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>NeuroTransData</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Braune, Hr. Prof. Dr.  | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
| <b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Engelmann, Hr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Volz, Hr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Biogen GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Sommer, Fr. Dr.  | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Studen, Fr. Dr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Kompetenznetz Multiple Sklerose und Arbeitsgruppe für klinische Studien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie</b> |         |         |         |         |         |         |
| Hemmer, Hr. Prof. Dr.  | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |
| <b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Rasch, Hr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Werner, Hr. Dr.  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Bayer Vital GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Gabriel, Fr. Dr.   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Prof. Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Uniklinik Dresden</b>                                      |         |         |         |         |         |         |
| Ziemssen. Hr. Prof. Dr.  | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | ja      |

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH**

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Datum             | 23. Mai 2018    |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab     |
| Stellungnahme von | Roche Pharma AG |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| < Keine >            |   |
|                      |   |
|                      |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Die Anmerkungen und vorgeschlagenen Änderungen dieser Stellungnahme beziehen sich auf die folgenden drei Fragestellungen der IQWiG-Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Patienten mit RMS1),</li><li>• Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Patienten mit RMS2),</li><li>• Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS.</li></ul> <p>Die Stellungnahme gliedert sich in folgende zwei Kapitel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zusammenfassung der Anmerkungen und vorgeschlagenen Änderungen</li><li>• Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen</li></ul> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Inhaltsverzeichnis</b></p> <p>Zusammenfassung der Anmerkungen und vorgeschlagenen Änderungen .....81</p> <p><b>A. Zusammenfassung zu Fragestellung 1-3 (Patientinnen und Patienten mit RMS1, RMS2 und früher PPMS).....82</b></p> <p><b>B. Zusammenfassung zu Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit RMS1) .....84</b></p> <p><b>C. Zusammenfassung zu Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit RMS2) .....85</b></p> <p><b>D. Zusammenfassung zu Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) .....86</b></p> <p>Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen .....88</p> <p><b>A. Ad Fragestellung 1-3 (Patientinnen und Patienten mit RMS1, RMS2 und früher PPMS) .....88</b></p> <p><b>A.1. Behinderungsprogression (CDP24) als schwerwiegendes Ereignis.....88</b></p> <p><b>A.2. Stellenwert von infusionsbedingten Reaktionen (IRR)....89</b></p> <p><b>A.3. Akzeptanz der Responsekriterien.....92</b></p> <p><b>A.4. Beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AMNutzenV .....96</b></p> <p><b>B. Ad Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit RMS1).....98</b></p> <p><b>B.1. Effektmodifikation durch das Alter .....98</b></p> |   |



Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>B.2. Daten zu Charakteristika der Population.....102</b></p> <p><b>C. Ad Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit RMS2).....102</b></p> <p><b>C.1. Daten zu Charakteristika der Population.....102</b></p> <p><b>D. Ad Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit früher PPMS) .....103</b></p> <p><b>D.1. Angemessenheit der Ersetzungsstrategie 2 (CDP mit Imputation) .....103</b></p> <p><b>D.2. Stellenwert des MSFC-Z-Score und die besondere Bedeutung der Armfunktion.....105</b></p> <p><b>D.3. Auswahl und Bewertung der Nebenwirkungsendpunkte 107</b></p> <p><b>D.4. Akzeptanz von Analysen mit einem Nichtberücksichtigungsanteil von &gt; 30 %.....111</b></p> |   |
|                 | <p><b>Zusammenfassung der Anmerkungen und vorgeschlagenen Änderungen</b></p> <p>Dieses Kapitel umfasst in Abschnitt A die zusammenfassende Darstellung der Anmerkungen und vorgeschlagenen Änderungen, die</p>   |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | sich übergreifend auf alle drei Populationen beziehen. Danach erfolgt die zusammenfassende Darstellung der Anmerkungen und vorgeschlagenen Änderungen, die sich auf die einzelnen Populationen beziehen (siehe Abschnitte B, C und D).   |   |
|                 | <p><b>A. Zusammenfassung zu Fragestellung 1-3 (Patientinnen und Patienten mit RMS1, RMS2 und früher PPMS)</b></p> <p>Die IQWiG-Bewertung von Ocrelizumab bestätigt einen Zusatznutzen für Patienten mit RMS. Der Zusatznutzen für Patienten mit früher PPMS wird in der IQWiG-Bewertung nicht adäquat reflektiert.</p> <p>Ocrelizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-CD20-Antikörper. Ocrelizumab ist der erste Wirkstoff, der sowohl für die Behandlung der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) als auch der frühen primär-progredienten Multiplen Sklerose (PPMS) zugelassen ist. Für die Behandlung der frühen PPMS ist Ocrelizumab der einzige zugelassene krankheitsmodifizierende Wirkstoff. Ocrelizumab verfügt über eine sehr gute Evidenzbasis. Bei allen in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeflossenen Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit patientenrelevanten Endpunkten, in denen Ocrelizumab mit der vom G-BA vorgeschlagenen ZVT verglichen wurde. Auf Basis dieser drei RCT</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>zeigt Ocrelizumab in allen vom G-BA festgelegten Populationen einen patientenrelevanten Zusatznutzen.</p> <p>Bei <u>Patienten mit RMS1</u> zeigt Ocrelizumab signifikant positive Effekte für die Endpunkte Jährliche Schubrate, Zeit bis zum Auftreten eines Schubs, Anteil Patienten ohne Schub, Verbesserung der Kognition (SDMT), Anteil Patienten mit SF36-PCS-Progression sowie eine signifikante Verzögerung der Behinderungsprogression (CDP24).</p> <p>Bei <u>Patienten mit RMS2</u> zeigt Ocrelizumab signifikant positive Effekte für die Endpunkte Jährliche Schubrate, Zeit bis zum Auftreten eines Schubs sowie Anteil Patienten ohne Schub.</p> <p>Bei <u>Patienten mit früher PPMS</u> zeigt Ocrelizumab signifikant positive Effekte für die Endpunkte Behinderungsprogression, Anteil Patienten mit Verbesserung einer bestehenden Fatigue (MFIS) sowie aller MFIS-Subskalen und bei 4 von 8 Komponenten des SF36 (Körperliche Schmerzen, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Wohlbefinden).</p> <p>In allen drei Populationen (RMS1, RMS2 und früher PPMS) weist Ocrelizumab eine gute Verträglichkeit auf.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens sollte für folgende Aspekte, die für alle drei Populationen relevant sind, geändert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Fortschreiten der Behinderung (Behinderungsprogression) ist für Patienten mit MS ein schwerwiegendes Ereignis (siehe A.1).</li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen sind vorhersehbar, gut behandelbar und rechtfertigen bei Patienten mit RMS1 und RMS2, im Vergleich zu Injektionsreaktionen durch die Gabe von Interferon, keine Herabstufung des Zusatznutzens. Entsprechendes gilt insbesondere auch bei Patienten mit früher PPMS im Vergleich mit Placebo (siehe A.2).</li> <li>• Die Responsekriterien für die patientenrelevanten Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC), Fatigue (MFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) sind bei der Bewertung zu berücksichtigen (siehe A.3).</li> </ul>         |   |
|                 | <p><b>B. Zusammenfassung zu Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit RMS1)</b></p> <p>Die IQWiG-Bewertung von Ocrelizumab bestätigt insgesamt den im Dossier dargestellten Zusatznutzen für Patienten mit RMS1. Ocrelizumab zeigt im Vergleich zur ZVT signifikant positive Effekte für die Endpunkte Jährliche Schubrate, Zeit bis zum Auftreten eines Schubs, Anteil Patienten ohne Schub, Verbesserung der Kognition (SDMT), Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10mm ohne Imputation), Anteil Patienten mit SF36-PCS-Progression sowie eine signifikante Verzögerung der Behinderungsprogression (CDP24) und eine gute Verträglichkeit.</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Die Bewertung des Zusatznutzens sollte für folgende Aspekte geändert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Alter stellt für Patienten mit RMS1 keinen Effektmodifikator dar (siehe B).</li> <li>• Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte Jährliche Schubrate und Fortschreiten der Behinderungsprogression ist für Patienten mit RMS1 beträchtlich (siehe A.4).</li> <li>• Der Vorteil in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstreicht die deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (siehe A.3)</li> <li>• Die Daten zu den Charakteristika der Population RMS1 sind mit den Charakteristika der Gesamtpopulation vergleichbar (siehe B.2).</li> </ul> |   |
|                 | <p><b>C. Zusammenfassung zu Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit RMS2)</b></p> <p>Die IQWiG-Bewertung von Ocrelizumab bestätigt insgesamt den im Dossier dargestellten Zusatznutzen für Patienten mit RMS2. Ocrelizumab zeigt im Vergleich zur ZVT einen signifikant positiven Effekt für die Endpunkte Jährliche Schubrate, Zeit bis zum Auftreten</p>   |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>eines Schubs sowie Anteil Patienten ohne Schub und weist ein gutes Verträglichkeitsprofil auf.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens sollte für folgende Aspekte geändert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Daten zu den Charakteristika der Population RMS2 sind mit den Charakteristika der Gesamtpopulation vergleichbar (siehe C.1).</li> </ul>  |   |
|                 | <p><b>D. Zusammenfassung zu Fragestellung 3<br/>(Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)</b></p> <p>Ocrelizumab ist für die Behandlung von Patienten mit früher PPMS der einzige zugelassene krankheitsmodifizierende Wirkstoff und hat in einer RCT gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Best Supportive Care (BSC) erstmals statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gezeigt.</p> <p>Die IQWiG-Bewertung von Ocrelizumab kommt für Patienten mit früher PPMS zu dem Ergebnis, dass Ocrelizumab gegenüber der ZVT einen geringeren Nutzen aufweisen würde. Diese Bewertung ist aufgrund der im Dossier dargestellten Ergebnisse nicht nachvollziehbar.</p> <p>Ocrelizumab zeigt bei Patienten mit früher PPMS im Vergleich zur ZVT signifikant positive Effekte für Behinderungsprogression, Anteil</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Patienten mit Verbesserung einer bestehenden Fatigue (MFIS) inklusive aller MFIS-Subskalen sowie bei 4 von 8 Komponenten des SF36 (Körperliche Schmerzen, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Wohlbefinden) und weist ein gutes Verträglichkeitsprofil auf, das selbst mit BSC vergleichbar ist.</p> <p>Bei der PPMS können selten auch Schübe auftreten. Sie stellen eine auf den kontinuierlich progredienten Verlauf hinzukommende Krankheitsaktivität dar. Die Behinderungsprogression schreitet in jedem Fall voran, unabhängig davon, ob vereinzelt Schübe auftreten (1, 2). Eine separate Betrachtung ist daher klinisch nicht sinnvoll.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens sollte für folgende Aspekte geändert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocrelizumab verzögert bei Patienten mit früher PPMS das Fortschreiten der Behinderung (Geringer Zusatznutzen, siehe D.1 und D.2).</li> <li>• Ocrelizumab besitzt eine gute Verträglichkeit und weist für Patienten mit früher PPMS in Summe keinen nachteiligen Effekt auf (siehe D.3).</li> <li>• Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten, erhoben mittels MFIS, EQ-5D-VAS und SF-36, sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da der Anteil der Patienten zeitpunktbezogen immer über 70 % lag (siehe D.4).</li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile             | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------|--|---|
|                             |  |   |
| S. 48,<br>Absatz<br>5 und 6 | <p><b>Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen</b></p> <p><b>A. <u>Ad Fragestellung 1-3</u><br/>(Patientinnen und Patienten mit RMS1, RMS2 und früher PPMS)</b></p> <p><b>A.1. Behinderungsprogression (CDP24) als schwerwiegendes Ereignis</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Fortschreiten der Behinderung ist für Patienten mit MS <u>das</u> zentrale Ereignis. Die Einschätzung des IQWiG, diesen Endpunkt als „nicht-schwerwiegend“ einzuschätzen, ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die EDSS Skala stellt das anerkannte Instrument zur Bestimmung des Behinderungsgrades von MS-Patienten dar. Jede auf der EDSS-Skala bestätigte Behinderungsprogression spiegelt den irreversiblen Verlust von neuronalem Gewebe wider. Es bedeutet für den Patienten einen bedeutsamen Verlust der körperlichen und/oder kognitiven Funktionsfähigkeit. Bei der Beurteilung des Schweregrades einer Behinderungsprogression ist jede Veränderung auf der EDSS Skala relevant.</p> |   |



Stellungnehmer: Roche

|                           |  |  |
|---------------------------|--|--|
| Seite,<br>Zeile           | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|                           | <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das Fortschreiten der Behinderung, insbesondere bei Betrachtung der Bestätigung nach 24 Wochen, ist - auch im Sinne der ICH-Guideline zur Good Clinical Practice - ein schwerwiegendes Ereignis (3). Daraus resultiert für RMS1 ein beträchtlicher Zusatznutzen und für PPMS ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt Behinderungsprogression.</p> | <p><u>RMS1: Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)</u></p> <p>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. Das Ergebnis im Endpunkt Behinderungsprogression wird als gering eingestuft.</p> <p><u>PPMS: Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)</u></p> <p>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.</p> |
| S. 53, 78 und 98, jeweils | <p><b>A.2. Stellenwert von infusionsbedingten Reaktionen (IRR)</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p>  |  |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|--|---|
| Tabelle zu positiven und negativen Effekten aus der Bewertung | <p>Das IQWiG führt bei jeder Population auf der Seite der negativen Effekte als spezifisches UE die IRR an und beziffert das Ausmaß eines geringeren Nutzens für die RMS-Populationen RMS1 und RMS2 mit „beträchtlich“, für frühe PPMS mit „gering“.</p> <p>IRR sind bei der intravenösen Anwendung monoklonaler Antikörper bekannte, erwartete und insbesondere bei Ocrelizumab klinisch gut behandelbare unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p><u>Patienten mit RMS:</u> IRR traten bei Patienten mit RMS mit einer Inzidenz von 34,3 % im Ocrelizumab-Arm auf und trotz der Infusion von Placebo wurden IRR ebenfalls häufig im IFN beta-1a-Arm (9,7 %) dokumentiert. Nahezu alle IRR waren leicht bis moderat (Grad 1 und 2) (95,8 %) und alle IRR sind rasch abgeklungen. In beiden Studienarmen trat ein SUE IRR auf, welches jeweils vollständig reversibel war. Die meisten IRR bei Ocrelizumab waren mit der 1. Infusion assoziiert. Mit den nachfolgenden Infusionen sank die Inzidenz stetig.</p> <p>Reaktionen und Rötungen an der Injektionsstelle sind applikationsbedingte UE, die bei subkutanen Injektionen analog zu IRR bei Infusionen auftreten. Erwartungsgemäß wurden daher Reaktionen (Ocrelizumab: 0,2 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 5,4 %;) sowie Rötungen (Ocrelizumab: 0,1 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 15,4 %) an der Injektionsstelle statistisch signifikant häufiger im IFN beta-1a-Arm berichtet. Im Gegensatz zu IRR, die bei 9,7 % der Patienten im IFN beta-1a-Arm durch die Placebo-Infusion ausgelöst</p> | <p>RMS1: 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.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>waren, wurden im Ocrelizumab-Arm nur sehr selten injektionsbedingte UE durch Placebo verursacht. Durch die mit Zulassung modifizierte Prämedikation halbiert sich die Inzidenz der IRR (4, 5). Bei der Gesamtbeurteilung muss darüber hinaus die Frequenz der Applikationen im klinischen Alltag (Ocrelizumab alle 6 Monate; IFN beta-1a ≤ 1 Woche) berücksichtigt werden. Insgesamt ist das Verträglichkeitsprofil hinsichtlich applikationsbedingter UE in beiden Armen (Ocrelizumab und IFN beta-1a) bei der RMS ausgeglichen.</p> <p><u>Patienten mit früher PPMS:</u> Bei Patienten mit früher PPMS traten IRR statistisch häufiger im Ocrelizumab-Arm mit einer Inzidenz von 39,9 % auf. Trotz der Infusion mit Placebo, wurden IRR auch häufig im Vergleichsarm (25,5 %) dokumentiert. Die meisten IRR waren mit der 1. Infusion assoziiert. Mit nachfolgenden Infusionen sank die Inzidenz stetig. Jegliche IRR im Ocrelizumab-Arm sowie 97,9 % aller IRR im BSC-Arm waren vollständig reversibel. Im Ocrelizumab-Arm wurde bei fünf Patienten (1 %) eine IRR als SUE klassifiziert. IRR Grad 4 oder 5 traten nicht auf. IRR Grad 3 wurden mit geringer Inzidenz und in beiden Armen vergleichbar häufig dokumentiert (Ocrelizumab 1,2 % im Vergleich mit BSC 1,7 %). Alle übrigen IRR waren Grad 1 bzw. Grad 2.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>IRR rechtfertigen bei Patienten mit RMS1, RMS2 im Vergleich zu Injektionsreaktionen durch die Gabe von Interferon und bei Patienten</p> | <p>PPMS: 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</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|---|--|
|   | mit früher PPMS, insbesondere im Vergleich mit Placebo, keine Herabstufung des Zusatznutzens.   | Ocrelizumab in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwer Nebenwirkungen ableiten.  |
| S. 112<br>Abs. 3,<br>S. 113<br>Abs. 2,<br>S. 114<br>Abs. 2,<br>Abs. 6 | <p><b>A.3. Akzeptanz der Responsekriterien</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC), Fatigue (MFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS und MCS) nicht die im Dossier beschriebenen Responsekriterien.</p> <p>Im Dossier wurden für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC), Fatigue (MFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS und MCS) Primäranalysen mit Responsekriterien auf Patientenebene dargestellt. Nach Auffassung des IQWiG sind diese Responderanalysen nicht präspezifiziert und aus den von Roche vorgelegten Literaturquellen ließen sich keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten.</p> <p>Entsprechend den Hinweisen aus der G-BA Beratung und den IQWiG-Methoden sind bei kontinuierlichen Endpunkten Analysen mit einem validierten bzw. etablierten Responsekriterium gegenüber der kontinuierlichen Auswertung zu bevorzugen (6, 7). Daher wurden in den Dossiers zu Ocrelizumab entsprechende Responderanalysen dargestellt. Für die MSFC-Komponenten T25-FW und 9-HPT waren</p> | <p><u>RMS1:</u></p> <p><u>Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)</u></p> <p>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.</p> <p><u>Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)</u></p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>die Responderanalysen in den drei relevanten RCT präspezifiziert, für die übrigen Endpunkte nicht. Obwohl diese Responderanalysen teilweise nicht präspezifiziert waren, wurden die Responsekriterien entsprechend der Literatur und anderen frühen Nutzenbewertungen herangezogen. Für den SF-36 und den EQ-5D-VAS kamen zwei Responsekriterien in Frage, so dass Analysen mit beiden Responsekriterien dargestellt wurden.</p> <p>Für den MSFC stellt eine Verschlechterung von 20 % eine in der gesamten MS validierte und etablierte patientenrelevante Veränderung dar. Die Validität wurde mehrfach in Analysen nachgewiesen (8–11). Die Verwendung dieses Responsekriteriums in einer Reihe von Studien zeigt die Etablierung dieses Kriteriums (12–16).</p> <p>Für den MFIS wurde in der Studie von Learmonth et al., 2013 mittels einer präzisionsbasierten Methode das verwendete Responsekriterium von 20,2 für den MFIS für die gesamte MS valide ermittelt (17). Gemäß einer Konsensuspublikation zu Endpunkten bei körperlicher Aktivität bei MS wird der MFIS empfohlen und das Responsekriterium von 20,2 genannt (18).</p> <p>Für den EQ-5D-VAS können die validierten Responsekriterien von 7 und 10 mm als eine geeignete Relevanzschwelle betrachtet werden (19).</p> <p>Für den SF-36 PCS und MCS wird das Responsekriterium von 5 Punkten vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (20).</p> | <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden deshalb im vorliegenden Fall nicht die Responderanalysen sondern die präspezifizierte Analyse auf Basis der Mittelwertdifferenz aus der Kovarianzanalyse von</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Gemäß dem Handbuch des SF-36v2 sind für den PCS 3,4 Punkte und für den MCS 4,6 Punkte als Responsekriterien genannt (21).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die für MSFC und MFIS verwendeten Responsekriterien sind in der gesamten MS validiert. Die für die EQ-5D-VAS sowie den SF-36 PCS und MCS verwendeten Responsekriterien können als etabliert angesehen werden. Für die Responderanalysen wurden Responsekriterien der G-BA-Beratung und anderen frühen Nutzenbewertungen herangezogen und nach den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers 5.0 durchgeführt. Die Berücksichtigung der Responderanalysen ist daher sachgerecht.</p> <p>Daraus folgt für Patienten mit RMS1 das Vorliegen eines Zusatznutzens für die Endpunkte Gesundheitszustand (Ausmaß: gering), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ausmaß: gering) und für Patienten mit früher PPMS das Vorliegen eines Zusatznutzens für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung/Armfunktion (Ausmaß: gering) und Verbesserung der Fatigue (Ausmaß: beträchtlich).</p> | <p>Studienbeginn bis zur Woche 96 dargestellt, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.</p> <p><u>SF-36</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Irrelevanz-bereiches, weshalb eine klinische Relevanz des gemessenen Effektes nicht abgeleitet werden kann. Für den MCS ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zudem Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 5 Punkten im Dossier dargestellt. Eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die MCS zeigen sich in der Metaanalyse der OPERA-Studien in keiner Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>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 <math>\geq 5</math> Punkte) ohne Ersetzung der fehlenden Werte. Die Ergebnisse der Responderanalysen mit Imputation der fehlenden Werte sowie die Ergebnisse der Analysen für den MCS</p> |



Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | zeigen keine statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteile von Ocrelizumab. Die Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität sind damit nicht abschließend beurteilbar.  |
|                 | <p><b>A.4. Beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AMNutzenV</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Ocrelizumab hat bei RMS1 und RMS2 für die Jährliche Schubrate sowie bei RMS1 für die Behinderungsprogression jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das IQWiG bestätigt den beträchtlichen Zusatznutzen für die Jährliche Schubrate bei RMS1 nur für Patienten &lt; 40 Jahre (siehe B.1), sieht jedoch für die Behinderungsprogression trotz statistisch signifikantem und klinisch relevantem Vorteil von Ocrelizumab keinen Zusatznutzen für RMS1. Nachfolgend wird der beträchtliche Zusatznutzen für diese beiden Endpunkte gemäß AMNutzenV §5 (7) mit der Abschwächung schwerwiegender Symptome begründet.</p> <p>Ocrelizumab verzögert für mehr Patienten schwerwiegende Symptome durch die Reduktion der Behinderungsprogression für RMS1. Ocrelizumab reduziert das Risiko einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (CDP24) um 36 % gegenüber IFN beta-1a für RMS1 (HR: 0,64 [0,44; 0,93]; p Wert = 0,0187). Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils bei dieser Analyse mit etabliertem Responsekriterium ist das Ergebnis auch klinisch relevant (6). Durch diese deutliche Reduktion des Fortschreitens der</p> | <p><u>RMS1:</u></p> <p>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.</p> <p>In der Zusammenschau ist der Vorteil, der sich in der Kategorie Lebensqualität für den Endpunkt SF-36 bei Betrachtung der Responderanalyse (Verschlechterung um <math>\geq 5</math> Punkte) ohne Ersetzung der fehlenden Werte zeigt, nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilbar.</p> <p>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</p> |



Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Behinderung führt Ocrelizumab zu einer Verzögerung schwerwiegender Symptome.</p> <p>Ocrelizumab verhindert schwerwiegende Symptome durch die Reduktion von Krankheitsschüben für RMS1 und RMS2. Jeder positive Effekt auf die Schubrate verzögert langfristig die Behinderungsprogression (22). Ocrelizumab reduziert die Jährliche Schubrate gegenüber IFN beta-1a statistisch signifikant um 42 % für RMS1 (Rate Ratio: 0,58 [0,46; 0,73]; p-Wert &lt; 0,0001) bzw. um 64 % für RMS2 (Rate Ratio: 0,36 [0,20; 0,65]; p-Wert = 0,0007). Durch die deutliche Reduktion der Krankheitsschübe und der damit einhergehenden Reduktion der Behinderungsprogression führt Ocrelizumab zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Durch die deutliche Reduktion der Behinderungsprogression für RMS1 und die deutliche Reduktion der Krankheitsschübe für RMS1 und RMS2 führt Ocrelizumab zu einer signifikanten Abschwächung schwerwiegender Symptome. Dieses stellt laut AMNutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ocrelizumab dar (23). Durch die robusten Daten aus zwei RCT ergibt sich kein Grund für die Herabstufung der Aussagesicherheit: ‚Beleg‘.</p> | <p>SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Vorteile für Ocrelizumab in der Kategorie Nebenwirkungen werden im Ausmaß als gering eingestuft.</p> <p>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.</p> <p><u>RMS2:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie 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</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Daraus folgt auch gemäß AMNutzenV für Patienten mit RMS1 ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Endpunkte Krankheitsschübe und Behinderungsprogression und für Patienten mit RMS2 das Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens für den Endpunkt Krankheitsschübe.</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist in der hier betrachteten Teilpopulation nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
| S. 44ff.        | <p><b>B. <u>Ad Fragestellung 1</u><br/>(Patientinnen und Patienten mit RMS1)</b></p> <p><b>B.1. Effektmodifikation durch das Alter</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG betrachtet Alter als einen relevanten Effektmodifikator für die Patienten mit RMS1.</p> <p>Für Ocrelizumab ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte RMS1-Population belegt. In der IQWiG-Bewertung wird der Zusatznutzen für alle RMS1-Patienten bestätigt, jedoch in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich eingestuft: beträchtlich für Patienten &lt; 40 Jahre und gering für Patienten ≥ 40 Jahre.</p> <p>Um Subgruppen zu identifizieren, die mögliche Effektmodifikatoren sein könnten, wurden im Dossier folgende Kriterien angewendet:</p> <p>(a) Konsistenz der (signifikanten) Subgruppenergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg. Konsistente Effekte wurden über kombinatorische Überlegungen signifikanter Interaktionstests hergeleitet.</p> <p>(b) Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die konsistente Effekte liefern.</p> | <p><u>RMS1: Krankheitsschübe (EDSS basiert)</u></p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Ad (a) Konsistenz der (signifikanten) Subgruppenergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg</b></p> <p>Das Kriterium für Konsistenz wurde über kombinatorische Überlegungen hergeleitet: Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.</p> <p>Für die Subgruppe Alter ergeben sich 4 signifikante Ergebnisse. Somit liegt der Wert unterhalb dessen was als Zufallsbefund zu erwarten wäre. Damit kann die Beurteilung in dem vorher beschriebenen Zwei-Kriterien-Verfahren beendet werden. Wegen der Differenzierung bezüglich der Subgruppe Alter in der IQWiG-Stellungnahme wird im Folgenden der formalen Vollständigkeit halber noch der Schritt (b) bearbeitet.</p> <p><b>Ad (b) Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern</b></p> <p>Unabhängig statistischer Überlegungen wird die Entscheidung zum Einsatz einer immunmodulatorischen Therapie zur Behandlung der MS in der klinischen Praxis stets patientenindividuell und unabhängig vom Alter getroffen.</p> | <p>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.</p> <p>Aus den Subgruppenanalysen ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (präspezifizierter Trennpunkt &lt; 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 &lt; 40-Jährigen größer ausgeprägt als in der Patientengruppe der ≥ 40-Jährigen.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Für den Therapieerfolg sollten sich auch unter Berücksichtigung einer medizinisch-biologischen Rationale die inhaltlich in Beziehung stehenden Endpunkte einheitlich bei der Interaktion abbilden</p> <p>Der MS liegen entzündliche Prozesse im zentralen Nervensystem zugrunde. Akute sowie stattgefundenene entzündliche Vorgänge werden bildgebend dargestellt.</p> <p>In Abhängigkeit von der Lokalisation entzündlicher Läsionen kommt es zur Ausbildung klinischer Symptome unterschiedlicher Ausprägung (Schub). Auch wenn nicht jede Läsion mit einer Schubsymptomatik einhergeht stehen beide Merkmale der Erkrankung in enger Beziehung und Therapieeffekte werden gleichermaßen innerhalb der Endpunkte Anzahl Gd-aufnehmender/neue sich vergrößernde T2 Läsionen und Krankheitsschübe erzielt (24). Gleichlaufende Effekte sind hierbei auch für relevante Effektmodifikatoren zu erwarten. Für den Endpunkt Jährliche Schubrate zeigt sich für die Gesamtpopulation eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Keine signifikante Interaktion für die Subgruppe Alter ergibt sich dagegen für die Endpunkte MRT Aktivität (25).</p> <p>Wenn Alter einen medizinisch-biologisch relevanten Effektmodifikator darstellt, dann sollte dieser auch in dem Gesamtkomplex MRT-Aktivität und Krankheitsschübe deutlich werden. Dieser, innerhalb eines medizinisch eng verbundenen Endpunktkomplexes nicht gleichlaufende Einfluss der Subgruppe Alter spricht für eine zufällige, nicht relevante Effektmodifikation.</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------|--|---|
|                    | <b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br>Weder hinsichtlich des statistischen Konsistenzkriteriums (überzufällig viele Interaktionstests über die Endpunkte hinweg), noch bezogen auf eine medizinische Rationale gibt es einen belastbaren Hinweis auf eine relevante Interaktion. Daraus folgt, dass für die gesamte RMS1-Population ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt. |   |
| S. 23,<br>Absatz 2 | <b>B.2. Daten zu Charakteristika der Population</b><br>Die Daten zu den Charakteristika der Population RMS1 werden mit dieser Stellungnahme nachgereicht (siehe Tabelle 2) und sind mit den Charakteristika der Gesamtpopulation vergleichbar.   |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile                          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| S. 63,<br>Absatz 1<br>/ S.63<br>Absatz 3 | <p><b>C. <u>Ad Fragestellung 2</u><br/>(Patientinnen und Patienten mit RMS2)</b></p> <p><b>C.1. Daten zu Charakteristika der Population</b></p> <p>Die Daten zu den Charakteristika der Population RMS2 werden mit dieser Stellungnahme nachgereicht (siehe Tabelle 2) und sind mit den Charakteristika der Gesamtpopulation vergleichbar. Daraus folgt, dass auch für Patienten mit RMS2 die Ableitung eines Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit Beleg möglich ist.</p>   |   |
| S. 111,<br>Absatz 5                      | <p><b>D. <u>Ad Fragestellung 3</u><br/>(Patientinnen und Patienten mit früher PPMS)</b></p> <p><b>D.1. Angemessenheit der Ersetzungsstrategie 2<br/>(CDP mit Imputation)</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die IQWiG-Bewertung betrachtet die Ersetzungsstrategie 1 und Ersetzungsstrategie 2 als gleichwertig.</p> <p>PPMS ist charakterisiert durch eine von Beginn an stetige und – in der Regel – schubunabhängige Behinderungsprogression. Dieses Merkmal stellt ein zentrales Kriterium der Diagnose dar, die eine über mehr als 12 Monate bestehende Behinderungsprogression fordert.</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Bei der PPMS können selten auch Schübe auftreten. Sie stellen eine auf den kontinuierlich progredienten Verlauf hinzukommende Krankheitsaktivität dar. Die Behinderungsprogression schreitet in jedem Fall voran, unabhängig davon, ob vereinzelt Schübe auftreten (1, 2). Eine separate Betrachtung ist daher klinisch nicht sinnvoll.</p> <p>Für die Analyse Zeit bis CDP-24 wird deshalb aus medizinischen Gründen ein Vorgehen gewählt, bei dem für Patienten mit einer neu auftretenden und durch Behandlungsabbruch nicht bestätigten EDSS-Behinderungsprogression imputiert wird (Ersetzungsstrategie 2). Imputiert wird für diesen Fall ein Wert, der dem einer bestätigten Progression entspricht. Dies entspricht aus medizinischer Sicht der realen Situation am besten, da:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Behandlungsabbruch immer auf eine fehlende Eignung der Therapie (Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit) hinweist, eine therapiebedingte Verbesserung somit nicht zu erwarten ist und</li> <li>• der progrediente Verlauf der Erkrankung auch eine physiologisch bedingte Rückbildung der Progression nicht erwarten lässt.</li> </ul> <p>In einer ergänzenden Analyse der Zeit bis CDP-24 werden die Patienten am Tag des Behandlungsabbruchs zensiert (i.e. keine bestätigte Progression in der o.g. Situation bestimmt wird), wodurch die Robustheit der Ergebnisse geprüft wird.</p> | <p>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</p> |



Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ersetzungsstrategie 2 stellt bei Patienten mit früher PPMS die geeignetste Form der Imputation dar. Ocrelizumab verzögert bei Patienten mit früher PPMS das Fortschreiten der Behinderung. Deshalb ist die Zeit bis CDP24 mit Imputation die relevante Analyse und deren Ergebnisse sind für die Bestimmung des Zusatznutzens heranzuziehen. Es ergibt sich daraus ein geringer Zusatznutzen.</p> <p>Die Daten der Extended Controlled Treatment Period bestätigen für Zeit bis CDP24 (mit Imputation) diesen nachhaltig positiven Effekt (HR: 0,70 [0,54; 0,90]; p-Wert = 0,0056) (26).</p>          | <p>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.</p>                    |
| S. 92f.         | <p><b>D.2. Stellenwert des MSFC-Z-Score und die besondere Bedeutung der Armfunktion</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die IQWiG-Bewertung berücksichtigt bei seiner Bewertung nur den MSFC-Z-Score, nicht aber die Komponenten des MSFC.</p> <p>Bei der Bewertung der MSFC-Ergebnisse ist zu beachten, dass die Aussagekraft des MSFC-Z-Score unklar ist (11). Der MSFC besteht aus einer Kombination von drei Tests, in denen quantitativ die Armfunktion (9-HPT), die Gehfähigkeit (T25-FW) und die kognitive Funktion (PASAT) überprüft werden. Beim T25-FW und beim 9-HPT haben die Ergebnisse die Einheit Sekunden, während das Ergebnis</p> | <p><u>Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)</u></p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>des PASAT dimensionslos ist. Höhere Werte des T25-FW und des 9-HTP zeigen eine zunehmende Beeinträchtigung an, beim PASAT ist es genau umgekehrt. Zur Berechnung des MSFC-Z-Scores werden die Werte der Einzelkomponenten umgerechnet und jeweils Z-Scores aus Mittelwerten, Standardabweichungen und einer Referenzpopulation gebildet. Aus diesen Z-Scores wird der MSFC-Z-Score gebildet. Dies kann dazu führen, dass Änderungen in den MSFC-Komponenten unterschiedlich innerhalb der Patienten einer Studie gewichtet werden (11). Für die Analyse der Zeit bis MSFC-24-Progression in der PPMS führt die Berechnung des MSFC-Z-Scores zu paradoxen Ergebnissen: Obwohl die Analysen aller drei Einzelkomponenten einen (tendenziellen) Vorteil von Ocrelizumab zeigen, ergibt sich aus der Analyse des Z-Scores eine Tendenz für einen entgegengesetzten Effekt (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.1.1, S. 60). Im Gegensatz zum MSFC-Z-Score können mit den MSFC-Komponenten die funktionalen Aspekte der Behinderung (Gehfähigkeit, Hand- und Armfunktion, Kognition) unmittelbar erfasst werden.</p> <p>Insbesondere die Hand- und Armfunktion ist für die Patienten von großer Bedeutung. Ca. 75% der MS Patienten sind von einer eingeschränkten Armfunktion oftmals in Verbindung mit Koordinationsstörungen, Tremor oder Muskelschwäche betroffen. Diese Symptome führen zu einer starken Beeinträchtigung bei der Durchführung einfacher täglicher Aktivitäten und nehmen entsprechend starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>(27, 28). Der Erhalt der Armfunktion ist daher ein wichtiges Ziel der MS Therapie. Die EDSS-Skala bildet diesen Aspekt der Behinderung unzureichend ab. Ab einem EDSS Wert von 4.0 stellt die Gehfähigkeit den entscheidenden Faktor zur Bestimmung der Krankheitsprogression dar. Veränderungen in anderen funktionellen Systemen wie der Armfunktion spiegeln sich nicht in einem Anstieg des EDSS Wertes wider, obwohl insbesondere diese Funktionen mit zunehmend verschlechterter Gehfähigkeit an Bedeutung für den Patienten gewinnen. Um diese Limitation der EDSS Skala zu adressieren gewinnen insbesondere bei MS Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung weitere Tests zur Beweglichkeit der oberen Extremitäten und zur Kognition immer mehr an Bedeutung. Der 9-HPT stellt ein etabliertes Instrument zur Bestimmung der Armfunktion dar und ist als klinischer Endpunkt im Rahmen interventioneller Studien akzeptiert (13, 15).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der MSFC-Z-Score ist aufgrund seiner Berechnungsmethodik schwer zu interpretieren. Dagegen sind die MSFC-Komponenten unmittelbar patientenrelevant und gegenüber dem Z-Score zu bevorzugen. Ocrelizumab verzögert bei Patienten mit früher PPMS das Fortschreiten einer Verschlechterung der Hand- und Armfunktion. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
| S. 84ff.        | <p><b>D.3. Auswahl und Bewertung der Nebenwirkungsendpunkte</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die IQWiG-Bewertung kommt zu dem Ergebnis, dass für Patienten mit früher PPMS ein Hinweis auf einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) durch Ocrelizumab vorliegt.</p> <p>Der Vergleich der Verträglichkeit wird zwischen Ocrelizumab und BSC (operationalisiert durch Placebo) durchgeführt. Die Studie war für Prüfarzt und Patient verblindet. Die Patienten im BSC-Arm erhielten Placebo intravenös (i.v.). Somit ist der BSC-Arm ein nicht aktiv kontrollierter Vergleichsarm. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit sind auf Basis dieses Vergleichs zu bewerten.</p> <p>Obwohl der Vergleich von Ocrelizumab gegenüber BSC (=Placebo) durchgeführt wird, ist das Verträglichkeitsprofil ausgeglichen.</p> <p>UE Grad <math>\geq 3</math> traten im Ocrelizumab-Arm bei 22,0 % und im BSC-Arm bei 24,7 % der Patienten auf. SUE traten in der Studienpopulation mit einer Inzidenz von 20,4 % im Ocrelizumab-Arm und 22,2 % im BSC-Arm auf. Behandlungsabbrüche wegen UE wurden im Ocrelizumab-Arm bei 4,1 % der Patienten dokumentiert. Im BSC-Arm lag die Therapieabbruchrate aufgrund von UE bei 3,3 %. Für diese Endpunkte liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor.</p> <p>Werden die UEs aller SOCs bis auf die PT Ebene nach MedDRA betrachtet, sind 9 Endpunkte zwischen den Therapiearmen statistisch</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>signifikant unterschiedlich. Bei 3 Endpunkten liegt ein Nachteil, bei 6 Endpunkten liegt ein Vorteil für den Ocrelizumab-Arm vor (siehe Tabelle 4). Werden Redundanzen zwischen den SOCs auf PT-Ebene von MedDRA berücksichtigt, liegt ein Vorteil von Ocrelizumab für Depression, Schlafstörungen, Fatigue und Hämatom und ein Nachteil für Infektion der oberen Atemwege und für IRR vor (siehe Tabelle 4). IRR traten statistisch häufiger im Ocrelizumab-Arm mit einer Inzidenz von 39,9 % auf. Trotz der Infusion mit Placebo, wurden IRR auch häufig im Vergleichsarm (25,5 %) dokumentiert. Die meisten IRR waren mit der 1. Infusion assoziiert (Ocrelizumab 27,4 % im Vergleich mit BSC 12,1 %). Mit nachfolgenden Infusionen sank die Inzidenz stetig. 100 % IRR im Ocrelizumab-Arm sowie 97,9 % aller IRR im BSC-Arm waren vollständig reversibel. Im Ocrelizumab-Arm wurde bei fünf Patienten (1 %) eine IRR als SUE klassifiziert. IRR Grad 4 oder 5 traten nicht auf. IRR Grad 3 wurden mit geringer Inzidenz und in beiden Armen vergleichbar häufig dokumentiert (Ocrelizumab 1,2 % im Vergleich mit BSC 1,7 %). Alle übrigen IRR waren Grad 1 bzw. Grad 2. IRR, als klinisch gut zu behandelnde UE, stellen im Rahmen einer längerfristigen Therapie aus Patientensicht keine bedeutsamen UE dar, zumal IRR hauptsächlich bei der ersten Gabe einer Ocrelizumab-Therapie auftraten. IRR führten in der Regel nicht dazu, dass die Therapie abgebrochen wurde.</p> <p>Von den Infektionen der oberen Atemwege war keine ein UE Grad &gt; 2 oder schwerwiegend. Alle Infektionen der oberen Atemwege waren</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>im Studienverlauf reversibel oder abklingend. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab hinsichtlich Infektionen und schwerwiegender Infektionen vergleichbar mit BSC ist.</p> <p>Den UE, die unter Ocrelizumab häufiger auftraten (IRR und Infektionen der oberen Atemwege), stehen bei der Saldierung Vorteile bei UE entgegen, die krankheitsbedingte Begleitsymptome darstellen. Depression und Fatigue sind häufige Begleitsymptome einer MS, die das psychische Wohlbefinden und damit einhergehend den Alltag der Patienten stark beeinträchtigen. In ORATORIO gehörten Depression und Fatigue zu den häufigsten UE der Vergleichstherapie und wurden jeweils mit signifikant niedrigerer Inzidenz im Ocrelizumab-Arm beobachtet. Schlafstörungen als ein Symptom der Depression traten im Ocrelizumab-Arm mit signifikant niedrigerer Inzidenz auf. Die UE der Kategorie psychiatrische Nebenwirkungen traten im Ocrelizumab-Arm ebenso mit signifikant niedrigerer Inzidenz auf.</p> <p>Kontusionen wurden als UE mit einer Inzidenz von 2,9 % im Ocrelizumab-Arm und 7,9 % im BSC-Arm dokumentiert. Eine Erklärung für die geringere Inzidenz im Ocrelizumab-Arm kann sein, dass MS-Patienten unter Therapie mit Ocrelizumab weniger häufig stürzen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------|---|---|
|                    | <p>Insgesamt ist das komparative Verträglichkeitsprofil zwischen Ocrelizumab und sogar BSC ausgeglichen. Nachteile für Ocrelizumab, IRR und Infektionen der oberen Atemwege, werden ausgeglichen durch Vorteile bei Depressionen, Fatigue und Kontusionen.</p> <p>Das bedeutet für die Verträglichkeit die Einstufung „kein Zusatznutzen“.</p>  |   |
| S. 87,<br>Absatz 2 | <p><b>D.4. Akzeptanz von Analysen mit einem Nichtberücksichtigungsanteil von &gt; 30 %</b></p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte Fatigue (MFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) werden die zu bevorzugenden Analysen mit Responsekriterien in der IQWiG-Bewertung nicht betrachtet (siehe A.3). Die nachrangigen, kontinuierlichen Auswertungen dieser Endpunkte werden in der IQWiG-Bewertung als nicht verwertbar eingestuft, da nach Auffassung des IQWiG der Anteil an nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % liegt. Grundlage für die Berechnung durch das IQWiG ist das Verhältnis von Anzahl der Antwortbögen zu Woche 120 zur ITT-Population bei Studienbeginn.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Ergebnisse sollten als bewertungsrelevant angesehen werden, wenn die Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt mehr als 70 % beträgt In ORATORIO wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt bei allen Fragebögen dieses Kriterium erfüllt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte Fatigue (MFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) liegen relevante Daten vor.</p> <p>Kommentar zum Analysemodell: Innerhalb der kontinuierlichen Auswertungen sind die ANCOVA den MMRM-Analysen vorzuziehen, da ANCOVAs als Analysemodelle gegenüber MMRMs mehrere Vorteile bieten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sie liefern Mittelwertschätzer für die Baseline-Werte, die für die Auswertung von Patientenfragebögen benötigt werden</li> <li>• Sie sind leichter schätzbar und liefern für mehr Modelle belastbare Ergebnisse (bei MMRM konvergieren die Modelle oftmals nicht)</li> <li>• Sie sind leichter verständlich und intuitiv interpretierbar.</li> </ul> <p>Aufgrund dessen wurden die Ergebnisse der ANCOVA-Analysen zugrunde gelegt.</p> <p>Kommentar zur Verzerrung: Es haben vergleichsweise mehr Patienten aus dem BSC-Arm die Studie abgebrochen. Ein Studienabbruch würde potenziell eine Verschlechterung</p> | <p><u>Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>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 &gt; 30 % liegt.</p> <p><u>SF-36</u></p> <p>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 &gt; 30 % liegt.</p> |



Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>unterschätzen. Sowohl der Verlauf in den beiden Studienarmen als auch die Gründe für den Studienabbruch (siehe Tabelle 3) deuten auf eine potenziell unterschätzte Verschlechterung des BSC-Arms hin. Das Ergebnis wäre allerhöchstens zuungunsten von Ocrelizumab verzerrt.</p> <p>Die Responderanalysen zur Beeinträchtigung durch Fatigue demonstrieren einen klinisch-relevanten Zusatznutzen gegenüber BSC mit dem Ausmaß beträchtlich.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2015; 8(1):3–13.
2. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology* 2014; 122:343–69.
3. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2); 2016.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS®, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2018.
5. Roche Pharma AG. WA21092\_WA21093\_gepoolter\_Analysebericht\_IRR Prämedikation 2016.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Ocrelizumab bei PPMS: 2015-B-164; 21.01.2016.
8. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 58(8):1294–6.
9. Hoogervorst EL, Kalkers NF, Cutter GR, Uitdehaag BM, Polman CH. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple sclerosis* 2004; 10(1):55–60.
10. Bosma LV, Kragt JJ, Brieva L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Multiple sclerosis* 2010; 16(7):862–7.
11. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple sclerosis* 2009; 15(8):984–97.
12. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665):732–8.
13. Kapoor R, Ho P-R, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2018; 17(5):405–15.
14. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of neurology* 2007; 61(1):14–24.
15. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10023):1075–84.
16. Hommes OR, Sørensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9440):1149–56.

17. Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *Journal of the neurological sciences* 2013; 331(1-2):102–7.
18. Paul L, Coote S, Crosbie J, Dixon D, Hale L, Holloway E et al. Core outcome measures for exercise studies in people with multiple sclerosis: Recommendations from a multidisciplinary consensus meeting. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2014; 20(12):1641–50.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse); 17.08.2017; URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-276\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf).
21. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.); 2011.
22. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Multiple sclerosis* 2012; 18(8):1152–8.
23. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Ausführungsdatum 28.12.2010; Stand 04.05.2017; 2017.
24. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: A meta-analytic approach. *Annals of neurology* 2009; 65(3):268–75.
25. Roche Pharma AG. OPERA-pooled-MRT-subgroups 2015.
26. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR): Ocrelizumab 2018.
27. McDonald I, Compston A. Chapter 6 - The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J et al., editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis (Fourth Edition)*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006. p. 287–346 URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07271-0.50008-2>.
28. Lamers I, Cattaneo D, Chen CC, Bertoni R, van Wijmeersch B, Feys P. Associations of Upper Limb Disability Measures on Different Levels of the International Classification of Functioning, Disability and Health in People With Multiple Sclerosis. *Phys Ther* 2015; 95(1):65–75.
29. Roche Pharma AG. Patientencharakteristika -RMS1-RMS2 2018.
30. Roche Pharma AG. CSR WA25046 - Auszug Abbruchraten 2016.
31. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Gesundheitsbezogene QoL Auszug 2018.
32. Roche Pharma AG. PPMS - Safety (SOC und PT); 2018.

# Anhang

Tabelle 1 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

| Subgruppe  | Subgruppenmerkmal      | Anzahl Interaktionen |                  |
|--|------------------------|----------------------|------------------|
|  |                        | <b>p &lt; 0,05</b>   |                  |
|  |                        | <b>Beobachtet</b>    | <b>Erwartet*</b> |
| <b>SGB V-Subgruppen</b>  |                        |                      |                  |
| Alter  | < 40 Jahre; ≥ 40 Jahre | 4                    | 4,2              |
| * Erwarteter Wert: Für die SGB V-Subgruppen (Geschlecht, Alter, EDSS als Maß der Krankheitsschwere, Geografische Region) wurden insgesamt 83 Subgruppentests durchgeführt. Somit ergibt sich eine erwartete Anzahl von 4,2 (= 83 x 0,05) rein zufällig zu erwartender Interaktionen. |                        |                      |                  |

Tabelle 2 Charakterisierung der Studienpopulation und RMS 1 bzw. RMS 2 (Fragestellungen 1 bzw. 2) – RCT direkter Vergleich: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a – OPERA I und II gepoolt

| Charakteristika<br>der Populationen   | Gesamtpopulation         |                          | RMS 1                    |                          | RMS 2                |                      |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
|   | IFN-β 1a                 | Ocrelizumab              | IFN-β 1a                 | Ocrelizumab              | IFN-β 1a             | Ocrelizumab          |
|   | N <sup>a</sup> = 829     | N <sup>a</sup> = 827     | N <sup>a</sup> = 692     | N <sup>a</sup> = 688     | N <sup>a</sup> = 106 | N <sup>a</sup> = 111 |
| EDSS zu Studienbeginn, n (%)  |                          |                          |                          |                          |                      |                      |
| < 4   | 627 (75,7%)              | 629 (76,1%)              | 523 (75,7%)              | 528 (76,7%)              | 83 (78,3%)           | 78 (70,3%)           |
| ≥ 4   | 201 (24,3%)              | 198 (23,9%)              | 168 (24,3%)              | 160 (23,3%)              | 23 (21,7%)           | 33 (29,7%)           |
| Gd-anreichernde T1-Läsionen, n (%)  |                          |                          |                          |                          |                      |                      |
| 0   | 495 (60,2%) <sup>b</sup> | 485 (59,3%) <sup>b</sup> | 410 (59,9%) <sup>c</sup> | 401 (59,0%) <sup>c</sup> | 67 (63,2%)           | 63 (56,8%)           |
| ≥ 1   | 327 (39,8%) <sup>b</sup> | 333 (40,7%) <sup>b</sup> | 275 (40,1%) <sup>c</sup> | 279 (41,0%) <sup>c</sup> | 39 (36,8%)           | 48 (43,2%)           |
| T2-Läsionen, n (%)  |                          |                          |                          |                          |                      |                      |
| ≤ 9   | 64 (7,8%) <sup>d</sup>   | 63 (7,7%) <sup>d</sup>   | 56 (8,2%) <sup>e</sup>   | 52 (7,6%) <sup>e</sup>   | 8 (7,5%)             | 7 (6,3%)             |
| > 9   | 760 (92,2%) <sup>d</sup> | 759 (92,3%) <sup>d</sup> | 631 (91,8%) <sup>e</sup> | 632 (92,4%) <sup>e</sup> | 98 (92,5%)           | 104 (93,7%)          |
| Zeit seit RMS-Diagnose [Jahre], MW (SD)   | 3,92 (4,86)              | 3,99 (4,88)              | 3,53 (4,76)              | 3,63 (4,92)              | 5,40 (4,64)          | 5,54 (4,10)          |
| Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)   | 6,47 (6,05)              | 6,73 (6,23)              | 6,14 (6,00)              | 6,46 (6,39)              | 7,71 (6,13)          | 8,01 (5,26)          |
| Anzahl Schübe im Jahr vor Studienbeginn, MW (SD)  | 1,33 (0,69)              | 1,32 (0,67)              | 1,34 (0,70)              | 1,31 (0,66)              | 1,34 (0,62)          | 1,37 (0,76)          |
| Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, MW (SD)  | 1,76 (0,92)              | 1,79 (0,91)              | 1,75 (0,91)              | 1,77 (0,88)              | 1,86 (0,96)          | 1,96 (1,07)          |
| Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)  |                          |                          |                          |                          |                      |                      |
| ja  | 220 (26,6%)              | 220 (26,7%)              | 85 (12,3%)               | 84 (12,2%)               | 105 (100,0%)         | 110 (100,0%)         |
| nein  | 606 (73,4%)              | 605 (73,3%)              | 605 (87,7%)              | 603 (87,8%)              | 0                    | 0                    |
| Therapieabbruch, n (%)  | 169 (20,4%)              | 101 (12,2%)              | 137 (19,8%)              | 83 (12,1%)               | 23 (21,7%)           | 14 (12,6%)           |
| a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: IFN-β 1a N = 822; Ocrelizumab N = 818. c: IFN-β 1a N = 685; Ocrelizumab N = 680. d: IFN-β 1a N = 824; Ocrelizumab N = 822. e: IFN-β 1a N = 687; Ocrelizumab N = 684. MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus; |                          |                          |                          |                          |                      |                      |
| Quelle: (29)  |                          |                          |                          |                          |                      |                      |

Tabelle 3 Gründe für das Fehlen von Werten (frühe PPMS)

| <b>ORATORIO</b>  | <b>BSC<br/>N=244<br/>n (%)</b> | <b>Ocrelizumab<br/>N=488<br/>n (%)</b> |
|--|--------------------------------|--|
| Fehlen der Werte durch Studienabbruch <sup>a</sup>   |                                |  |
| gesamte Studiendauer <sup>a</sup>  | 82 (33,6)                      | 101 (20,7)                             |
| Zu Woche 120 <sup>b</sup>  | 70 (28,7)                      | 86 (17,6)                              |
| Studienabbruch aufgrund von UE <sup>a</sup>  | 12 ( 4,9)                      | 18 ( 3,7)                              |
| Tod <sup>a</sup>   | 1 ( 0,4)                       | 3 ( 0,6)                               |
| Studienabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit <sup>a</sup>                                 | 27 (11,1)                      | 21 ( 4,3)                              |
| Lost to follow up <sup>a</sup>   | 1 ( 0,4)                       | 4 ( 0,8)                               |
| Nicht compliant <sup>a</sup>   | 2 ( 0,8)                       | 2 ( 0,4)                               |
| Nicht compliant mit Prüfearznei <sup>a</sup>   | 2 ( 0,8)                       | 2 ( 0,4)                               |
| Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes <sup>a</sup>                                | 2 ( 0,8)                       | 6 ( 1,2)                               |
| Schwangerschaft <sup>a</sup>   | 1 ( 0,4)                       | 1 ( 0,2)                               |
| Protokollverletzung <sup>a</sup>   | 0                              | 2 ( 0,4)                               |
| Studienabbruch auf Wunsch des Patienten (Rückzug der Einverständniserklärung) <sup>a</sup> | 21 (8,6)                       | 22 (4,5)                               |
| Studienabbruch aus anderen Gründen <sup>a</sup>  | 13 ( 5,3)                      | 20 ( 4,1)                              |
| Erwartete Vollständigkeit  |                                |  |
| Noch in Studie bis Woche 120 <sup>b</sup>  | 174 (71)                       | 402 (82)                               |
| Nicht vollständig <sup>c</sup>   | 46 (19)                        | 110 (23)                               |
| Vollständig <sup>c</sup>   | 128 (52)                       | 292 (60)                               |
| Compliance gemäß Protokoll <sup>c</sup>  | 138 (79)                       | 319 (79)                               |

a) Bezug auf gesamte Studiendauer (CSR. S. 83)

b) Woche 120 (CSR S. 1010)

c) Dossieranalysen Gesundheitsbezogene Lebensqualität (die Werte unterscheiden sich zwischen Patientenfragebögen geringfügig)

Quelle: a) und b) (30); c): (31)

Tabelle 4 Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit sowie alle UE mit Signifikanz aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

| Endpunkt   | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                | Statistische Analysen |                   |   |        |   |
|--|--------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------|---|--------|---|
|  | BSC                            | Ocrelizumab    | ARR [95 % KI]         | OR [95 % KI]      | RR [95 % KI]<br>rRR [95 % KI]           | p-Wert |   |
| Patienten mit UE<br>(ergänzend dargestellt)  | 215/239 (90,0)                 | 462/486 (95,1) | 0,05 [0,01; 0,09]     | 2,15 [1,19; 3,87] | 1,06 [1,01; 1,11]<br>0,95* [0,90; 0,99] | 0,0213 | ↓ |
| Patienten mit UE Grad ≥ 3  | 59/239 (24,7)                  | 107/486 (22,0) | -0,03 [-0,09; 0,04]   | 0,86 [0,60; 1,24] | 0,89 [0,68; 1,18]                       | 0,4190 | ↔ |
| Patienten mit SUE  | 53/239 (22,2)                  | 99/486 (20,4)  | -0,02 [-0,08; 0,05]   | 0,90 [0,62; 1,31] | 0,92 [0,68; 1,23]                       | 0,5732 | ↔ |
| Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE  | 8/239 (3,3)                    | 20/486 (4,1)   | 0,01 [-0,02; 0,04]    | 1,24 [0,54; 2,86] | 1,23 [0,55; 2,75]                       | 0,6151 | ↔ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort   | 104/239 (43,5)                 | 263/486 (54,1) | 0,11 [0,03; 0,18]     | 1,53 [1,12; 2,09] | 1,24 [1,05; 1,47]<br>0,80* [0,68; 0,95] | 0,0101 | ↓ |
| Infusionsbedingte Reaktionen   | 61/239 (25,5)                  | 194/486 (39,9) | 0,14 [0,07; 0,21]     | 1,94 [1,38; 2,73] | 1,56 [1,23; 1,99]<br>0,64* [0,50; 0,81] | 0,0003 | ↓ |
| Infektion der oberen Atemwege  | 14/239 (5,9)                   | 53/486 (10,9)  | 0,05 [0,01; 0,09]     | 1,97 [1,07; 3,62] | 1,86 [1,05; 3,29]<br>0,54* [0,30; 0,95] | 0,0321 | ↓ |
| Depression   | 30/239 (12,6)                  | 37/486 (7,6)   | -0,05 [-0,10; 0,00]   | 0,57 [0,35; 0,95] | 0,61 [0,38; 0,96]                       | 0,0316 | ↑ |
| Alle psychiatrischen Erkrankungen  | 59/239 (24,7)                  | 89/486 (18,3)  | -0,06 [-0,13; 0,00]   | 0,68 [0,47; 0,99] | 0,74 [0,55; 0,99]                       | 0,0438 | ↑ |
| <i>Schlafstörungen</i>   | 8/239 (3,3)                    | 3/486 (0,6)    | -0,03 [-0,05; 0,00]   | 0,18 [0,05; 0,68] | 0,18 [0,05; 0,69]                       | 0,0119 | ↑ |
| Fatigue  | 24/239 (10,0)                  | 27/486 (5,6)   | -0,04 [-0,09; 0,00]   | 0,53 [0,30; 0,93] | 0,55 [0,33; 0,94]                       | 0,0279 | ↑ |
| Kontusion  | 19/239 (7,9)                   | 14/486 (2,9)   | -0,05 [-0,09; -0,01]  | 0,34 [0,17; 0,70] | 0,36 [0,18; 0,71]                       | 0,0031 | ↑ |
| Bluterguss   | 8/239 (3,3)                    | 5/486 (1,0)    | -0,02 [-0,05; 0,00]   | 0,30 [0,10; 0,93] | 0,31 [0,10; 0,93]                       | 0,0367 | ↑ |
| <b>Abkürzungen:</b> ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; UE: Unerwünschtes Ereignis; rRR: reversiertes relatives Risiko<br><b>Quelle:</b> (32) |                                |                |                       |                   |   |        |   |



## 5.2 Stellungnahme der AkdÄ

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 23. Mai 2018   |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab (Multiple Sklerose), Nr. 619, A18-06, Version 1.0, Stand: 27.04.2018   |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Bei der primär und sekundär progredienten Form der MS spielen auch neurodegenerative Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese (2;3). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (4): Hier geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz findet man bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen (5;6).</p> <p>Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden, (a) klinisch isolierte Symptome, (b) die schubförmige MS (RMS), (c) die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie (d) die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) (1).</p> <p>Seit Februar 2018 steht mit Ocrelizumab ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit RMS oder mit der frühen Form der PPMS zur Verfügung (7).</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |            |                  |   |  |  |   |   |  |   |                            |                                   |  |
|--------------------|---|--|------------|------------------|---|--|--|---|---|--|---|----------------------------|-----------------------------------|--|
|                    | <p><b><u>Fragestellungen</u></b></p> <table border="1" data-bbox="331 509 1223 991"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 509 450 584">Frage-<br/>stellung</th> <th data-bbox="450 509 842 584">Indikation</th> <th data-bbox="842 509 1223 584">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 584 450 794">1</td> <td data-bbox="450 584 842 794">Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</td> <td data-bbox="842 584 1223 794"><b>IFN beta-1a</b> oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 794 450 954">2</td> <td data-bbox="450 794 842 954">Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>b</sup></td> <td data-bbox="842 794 1223 954">Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (<b>IFN beta-1a</b> oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 954 450 991">3</td> <td data-bbox="450 954 842 991">Erwachsene mit früher PPMS</td> <td data-bbox="842 954 1223 991">Best Supportive Care<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 991 1223 1335">                     a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br/>                     b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.<br/>                     c: Als „Best Supportive Care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.<br/>                     IFN beta: Interferon-beta; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose; RMS: schubförmige Multiple Sklerose                 </p> | Frage-<br>stellung   | Indikation | ZVT <sup>a</sup> | 1 | Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist | <b>IFN beta-1a</b> oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung | 2 | Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup> | Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>IFN beta-1a</b> oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) | 3 | Erwachsene mit früher PPMS | Best Supportive Care <sup>c</sup> |  |
| Frage-<br>stellung | Indikation  | ZVT <sup>a</sup>   |            |                  |   |  |  |   |   |  |   |                            |                                   |  |
| 1                  | Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist  | <b>IFN beta-1a</b> oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung   |            |                  |   |  |  |   |   |  |   |                            |                                   |  |
| 2                  | Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>   | Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>IFN beta-1a</b> oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) |            |                  |   |  |  |   |   |  |   |                            |                                   |  |
| 3                  | Erwachsene mit früher PPMS  | Best Supportive Care <sup>c</sup>  |            |                  |   |  |  |   |   |  |   |                            |                                   |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden vom G-BA drei Fragestellungen definiert und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt (s. o.).</p> <p>1) Erwachsene mit aktiver schubförmiger MS (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RMS1): Als ZVT für diese Indikation wird Interferon (IFN) beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung bestimmt.</p> <p>Diese Auswahl ist für die hier genannte Indikation angemessen; es ist aber nicht nachvollziehbar, warum nicht auch Teriflunomid und Dimethylfumarat in Betracht gezogen wurden.</p> <p>2) Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (RMS2): Als ZVT für diese Indikation wird Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) bestimmt.</p> <p>Die Auswahl von Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab ist für die hier genannte Indikation angemessen. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat) ist nicht angemessen, da nur die Umstellung auf ein stärker wirksames krankheitsmodifizierendes Prinzip für die betroffenen Patienten eine erfolgversprechendere</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Strategie darstellt. Dies entspricht auch den dementsprechend aktuellen Therapieleitlinien, die für diese Patienten keinen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika empfehlen (8;9).</p> <p>3) Erwachsene mit früher primär progredienter MS (PPMS): Als ZVT für diese Indikation wird „Best Supportive Care“ (BSC) bestimmt, d. h. die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Da es keine nachgewiesenen wirksamen Medikation zur Behandlung der PPMS gibt, ist diese Vergleichstherapie angemessen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA für alle drei Fragestellungen. Die AkdÄ weist darauf hin, dass IFN beta-1a als Vergleichsmedikation in den vom pU durchgeführten Studien Opera I und II verwendet wurde. Es ist daher eine Studie zu fordern, die einen direkten Vergleich mit Fingolimod oder Natalizumab oder Alemtuzumab für diese Patienten erlaubt.</p> |   |
|                 | <p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen wurden für RMS (Fragestellungen 1 und 2) zwei Studien, OPERA I und II, herangezogen (10). Ein identisches Studiendesign erlaubte die individuellen, nicht aggregierten Daten zusammenzuführen als „Individual Patient Data (IPD)-Metaanalyse“. Es handelt sich um multizentrische Studien der Phase III zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit RMS.</p> <p>Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen bei PPMS (Fragestellung 3) wurde die ORATORIO-Studie herangezogen (11),</p>  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | eine multizentrische, doppelblinde, zweiarmige, 2:1 randomisierte Studie (Ocrelizumab 600 mg i.v. – Placebo) der Phase III.  |   |
|                 | <p><b><u>OPERA-I- und -II-Studie</u></b></p> <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien</b></p> <p>Die Einschlusskriterien der OPERA-I- und -II-Studie für RMS entsprechen den üblichen Standards für Zulassungsstudien: RMS-Diagnose nach den überarbeiteten McDonald-Kriterien (2010), Alter: 18–55 Jahre, mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren oder mindestens ein dokumentierter Schub im letzten Jahr vor dem Screening (aber nicht innerhalb 30 Tage vor dem Screening), neurologisch stabil (<math>\geq 30</math> Tage), EDSS: 0–5,5, MRT-Aufnahme mit dokumentierten MS-typischen Anomalitäten.</p> <p>Problematisch ist bei OPERA I und II der Einschluss von Patienten, die bereits mit IFN beta vortherapiert waren und dann eine 50-prozentige Chance hatten, erneut auf ein Beta-Interferon randomisiert zu werden. Dies birgt ein hohes Verzerrungspotenzial zugunsten von Ocrelizumab.</p> <p><b>Design</b></p> <p>OPERA I und OPERA II sind identisch geplante Phase-III-Studien: randomisiert, verblindet, parallel, Doppel-Dummy-Design, aktiv kontrolliert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in die Studienarme mit Ocrelizumab bzw. IFN beta-1a (Ocrelizumab 600 mg i.v. und IFN beta-1a 44 µg s.c.). Beide Studien schließen Patienten mit und ohne vorangehende Behandlung mit krankheitsmodifizierenden</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Arzneimitteln für die Indikation MS ein. Das Design erscheint zunächst sowohl für die Zulassung als auch zur Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet, problematisch ist aber der Einschluss von IFN-beta-vorbehandelten Patienten.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Die Studiendauer betrug jeweils 96 Wochen mit einer Nachbeobachtung von mindestens 24 Wochen. Diese Studiendauern sind angemessen zur Beurteilung der Wirksamkeit.</p> <p><b>Dosierung</b></p> <p>Es wurde lediglich eine Dosis Ocrelizumab von 600 mg i.v., zumeist aufgeteilt auf zwei Infusionen, alle 24 Wochen untersucht. Eine konventionelle Dosisfindung wurde nicht vorgenommen, was aufgrund der komplexen Dosis- und Zeit-Wirkungsbeziehung gerechtfertigt erscheint. Zur Dosisfindung wurde eine Phase-II-Studie, die 600 mg mit 1000 mg Ocrelizumab verglich und Erfahrungen aus Studien für andere Indikationen herangezogen.</p> <p><b>Messinstrumente</b></p> <p>Die Messinstrumente zur Ermittlung der primären und sekundären patientenrelevanten Endpunkte der Studien OPERA I und II und ORATORIO (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Fatigue, Depression) sind validiert, entsprechen dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III und sind zur Ermittlung eines Zusatznutzens angemessen. Das gleiche gilt für die MRT-Parameter, die in den Studien erhoben, aber nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen wurden.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>Statistische Auswertung</b></p> <p>Es wird die Intent-to-treat(ITT)-Population ausgewertet. Die statistische Auswertung ist in den meisten Aspekten angemessen.</p> <p><b>Weitere Aspekte</b></p> <p>Das Fehlen eines Placebo-Armes schränkt die Beurteilung der Wirkstärke von Ocrelizumab ein, ist aber gerechtfertigt, da die Studie auch Patienten einschließt, die trotz vorangehender immunmodulatorischer Therapie hohe Krankheitsaktivität aufweisen.</p> <p>Das Fehlen einer zweiten krankheitsmodifizierenden Vergleichsmedikation mit höherer Aktivität schränkt die Aussagefähigkeit der Studie ein.</p> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p>In den OPERA-Studien (RMS) betrug das Lebensalter im Mittel etwa 37 Jahre, die Zeit seit der Diagnosestellung etwa vier Jahre, die Schubrate im Jahr vor Studienbeginn 1,3. Etwa 70 % der Patienten wurden noch nicht mit krankheitsmodifizierenden Mitteln behandelt. Diese Population ist für Zulassungsstudien und zur Ermittlung eines Zusatznutzens angemessen.</p> <p>Es wurden zahlreiche Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die angemessen und relevant sind.</p> |   |
|                 | <p><b><u>ORATORIO-Studie</u></b></p> <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien</b></p> <p>ORATORIO schloss Patienten in einem frühen Stadium der RRMS ein: nicht älter als 55 Jahre, ein EDSS von 3,0 bis maximal 6,5 und</p>   |   |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (EDSS <math>\leq</math> 5,0) und weniger als 15 Jahre (EDSS <math>&gt;</math> 5,0).</p> <p>Problematisch ist die Tatsache, dass eine Progression der Erkrankung im EDSS nicht als Voraussetzung für den Studieneinschluss verlangt wurde, was vermutlich mit ein Grund dafür war, dass auch in der Placebo-Gruppe mehr als 60 % der Patienten in der Studie nicht progredient waren, wodurch das absolute Delta der Progressionsraten (primärer Endpunkt: 12 Wochen bestätigte Behinderungsprogression) mit nur 6,4 % gering und in der Gesamtgruppe nicht klinisch relevant war. Somit deckt die Studienpopulation nur einen Teil der von PPMS betroffenen Gesamtpopulation ab. Die Zulassung wurde daher auf frühe PPMS beschränkt (7).</p> <p><b>Design</b></p> <p>ORATORIO ist eine placebokontrollierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie mit einer Randomisierung 2:1 (Ocrelizumab: Placebo); beide Gruppen erhielten BSC. Das Design von ORATORIO ist nicht optimal, da eine Progression vor Einschluss nicht verlangt war, die Studie aber das Ziel hatte, eine Reduktion des Progressionsrisikos bzw. der Zahl progredienter Patienten mit PPMS zu belegen.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Die Studiendauer umfasste mindestens 120 Wochen mit einem Safety Follow-up von mindestens 48 Wochen nach der letzten Infusion. Für die PPMS ist das die kürzeste vertretbare Studiendauer, drei Jahre wären vorzuziehen. Wie bei allen Neuzulassungen ist eine endgültige Beurteilung der Sicherheit erst nach längerer Behandlungs- und</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p>Dossier pU<br/>Modul 4B,<br/>S. 56, 58,<br/>Tab. 4-18,<br/>4-19</p> | <p>Nachbeobachtungszeit sowie nach Behandlung einer größeren Anzahl von Patienten möglich.</p> <p><b>Dosierung</b><br/>S. o. unter OPERA-I- und -II-Studie.</p> <p><b>Messinstrumente</b><br/>Die nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression als primärer Endpunkt bei ORATORIO als Messinstrument ist problematisch, da die Erkrankung häufig Fluktuationen aufweist und kurzfristige Untersuchungen der Behinderungsprogression eher zu einer Überschätzung der langfristigen Behinderungsprogression führen (12). Eine bestätigte Behinderungsprogression nach 12 Monaten als primärer Endpunkt wäre angemessen gewesen.</p> <p><b>Statistische Auswertung</b><br/>Da die Rate der Drop-outs in der Placebo-Gruppe mit 34 % viel höher war als mit 21 % in der Ocrelizumab-Gruppe, die ausgeschiedenen Patienten aber als progredient berücksichtigt wurden (sog. „imputed events“) könnte dies zu einer erheblichen Verzerrung in Form einer Überschätzung des Ocrelizumab-Effektes führen (13). Allerdings hatte nur ein kleiner Teil der Drop-outs eine initiale Behinderungsprogression, die später nicht bestätigt werden konnte: Ocrelizumab-Arm n = 16 (3,3 %), BSC-Arm n = 16 (6,6 %).</p> <p>In der ORATORIO-Studie wurden bei der Analyse des Endpunktes „Zeit bis CDP-24“ (CDP: Confirmed disability progression; bestätigte Behinderungsprogression) nach 24 Wochen in der Placebo-Gruppe</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |
|---|--|---|--|--|--|-------------|---------|-----------------------|--------|---------|------------------------|--------|---------|-----------|----|----|---------------------|--------|--------|--|
| Dossier pU<br>Modul 4B,<br>S. 56                  | <p>doppelt so viele fehlende Werte imputiert wie in der Behandlungsgruppe (Vergleich CDP-24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B).</p> <table border="1" data-bbox="331 528 1218 742"> <thead> <tr> <th colspan="3">CDP 24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo (N)</th> <th>OCR (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>mit Imputation</b></td> <td>87/244</td> <td>144/487</td> </tr> <tr> <td><b>ohne Imputation</b></td> <td>71/244</td> <td>128/487</td> </tr> <tr> <td>Differenz</td> <td>16</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Prozentualer Anteil</td> <td>6,56 %</td> <td>3,29 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auf Seite 56 des Moduls 4B heißt es:<br/>         „[...] Bei TTE-Analysen werden Patienten ohne neu dokumentierte Behinderungsprogression oder ohne Bestätigung einer neu aufgetretenen Behinderungsprogression zum Studienende zensiert. Zusätzlich werden die Patienten zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert, für die keine neue Behinderungsprogression dokumentiert wurde und die aus der Studie ausgeschieden sind. Um konsistent mit dem Vorgehen im Studienbericht zu sein, wird bei Patienten mit neu dokumentierter Behinderungsprogression, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung der EDSS-Behinderungsprogression vorliegt, am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert. Diese Form der Imputation ist bei Patienten mit PPMS vertretbar, da aufgrund des progredienten Verlaufs der PPMS keine Rückbildung einer Behinderungsprogression zu erwarten ist.“</p> <p>Bei den imputierten Werten handelt es sich also nicht klassisch um fehlende Werte, da die Behinderungsprogression bereits</p> | CDP 24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B   |  |  |  | Placebo (N) | OCR (N) | <b>mit Imputation</b> | 87/244 | 144/487 | <b>ohne Imputation</b> | 71/244 | 128/487 | Differenz | 16 | 16 | Prozentualer Anteil | 6,56 % | 3,29 % |  |
| CDP 24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B |  |   |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |
|   | Placebo (N)  | OCR (N)   |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |
| <b>mit Imputation</b>                             | 87/244   | 144/487   |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |
| <b>ohne Imputation</b>                            | 71/244   | 128/487   |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |
| Differenz   | 16   | 16  |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |
| Prozentualer Anteil                               | 6,56 %   | 3,29 %  |  |  |  |             |         |                       |        |         |                        |        |         |           |    |    |                     |        |        |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>S. 95 | <p>dokumentiert wurde und nur die Bestätigung dieser Dokumentation noch ausstand. Daher erscheint es sinnvoll, diese Patienten als „Zielereignis eingetreten“ zu werten. Unklar ist aber, wie lange die Zeit zwischen Dokumentation des Behinderungsprogress und der EDSS-Bestätigung üblicherweise ist. Wenn zwischen diesen beiden Ereignissen eine lange Zeitspanne liegen kann, dann ist das Verzerrungspotenzial als höher einzustufen, da dann die wahre Ereigniszeit von der Zeit des Studienaustritts potenziell sehr abweichen kann (s. auch (13)).</p> <p><b>Weitere Aspekte</b></p> <p>S. o. unter OPERA-I- und II-Studie.</p> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p>In der ORATORIO-Studie (PPMS) betrug das Lebensalter der Patienten im Mittel etwa 44 Jahre, ca. 40 % hatten eine Krankheitsdauer von &lt; 5 Jahren, nur 15–17 % waren länger als 10 Jahre erkrankt. Nur 11–12 % waren mit krankheitsmodifizierenden Mitteln behandelt worden. Der Anteil der Männer war mit ca. 50 % erwartungsgemäß höher als in den OPERA-Studien. Diese Population ist für eine Zulassungsstudie und zur Ermittlung eines Zusatznutzens ebenfalls angemessen, allerdings befinden sich die Patienten in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung.</p> <p>Es wurden zahlreiche Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die angemessen und relevant sind.</p> <p>Gemäß der Dossierbewertung des IQWiG zählte in der ORATORIO-Studie die Präsenz von Gadolinium-aufnehmenden Läsionen nicht zu den präspezifizierten Subgruppen. Aus diesem Grund wird diese</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Subgruppe vom IQWiG nicht weiter berücksichtigt, während die EMA Ergebnisse ausweist, die nach Gadolinium-Aufnahme und Alter stratifiziert werden ((14), S. 130). Es bleibt zudem unklar, weshalb das IQWiG für Geschlecht und Alter keinen modifizierenden Effekt ausweist, dies steht im Gegensatz zum Dossier der FDA (15).</p>  |   |
|                 | <p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Sie sind patientenrelevant, jedoch weichen primäre und sekundäre Endpunkte von denen in den entsprechenden Publikationen ab. Es wurden jeweils zahlreiche Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt, die oft im Gegensatz zur jeweiligen Hauptanalyse signifikante Unterschiede aufwiesen, deren Relevanz aber bei nicht signifikanter Hauptanalyse oft fraglich bleibt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden nur folgende patientenrelevante Endpunkte der oben genannten Studien berücksichtigt: Krankheitsschübe (RMS1, RMS2), Fortschreiten der Behinderung, Fatigue, Depression (RMS1, RMS2), Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit, Todesfälle.</p> <p><b><u>OPERA-I- und -II-Studie</u></b></p> <p>Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate, sekundäre und exploratorische Endpunkte waren Fortschreiten der Behinderung bestätigt nach 12 und 24 Wochen, Verbesserung der Behinderung nach 12 Wochen, Multiple Sclerosis Functional Composite-Score (MSFC), Veränderung der körperlichen Summenskala des Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36), sowie zahlreiche</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>neuroradiologische Parameter einschließlich Veränderung des Hirnvolumens und fehlender Evidenz für Krankheitsaktivität (NEDA).</p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Der Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Medikationen existieren, die z. T. eine recht hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für neue Wirkstoffe mit vergleichbarer Wirksamkeit zu fordern. Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität noch nicht ausgeschlossen werden. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen.</p> <p>Die vorgelegten Daten begründen keinen Zusatznutzen.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsschübe</li> <li>• Fortschreiten der Behinderung</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Depression (ermittelt mit CES-D-Skala)</li> <li>• Gesundheitszustand</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> <li>• Todesfälle</li> </ul> <p>Folgende Wirkungen wurden für die beiden Populationen dokumentiert.</p> <p><u>RMS1</u></p> <p>Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a, es führt zu einer 42-prozentigen</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Reduktion der jährlichen Schubrate (<math>p</math>-Wert &lt; 0,0001). dieses wird durch Sensitivitäts-/ergänzende Analysen bestätigt.</p> <p>Ocrelizumab führt zu einer 36-prozentigen Reduktion des Risikos einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (<math>p = 0,0187</math>). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzende Analysen unterstützt.</p> <p><b><u>RMS2</u></b></p> <p>Ocrelizumab führt im Vergleich zu IFN beta-1a zu einer 64-prozentigen Reduktion der jährlichen Schubrate (<math>p = 0,0007</math>). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzende Analysen unterstützt.</p> <p>Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit für Schubfreiheit um 27 % (<math>p = 0,0099</math>).</p> <p>Das Fortschreiten der Behinderung wird nicht signifikant beeinflusst; hier besteht lediglich ein Trend zur Verbesserung. Entsprechend dem CHMP-Assessment der EMA (14) weisen Patienten unter 40 Jahren bei Behandlung mit Ocrelizumab verglichen mit IFN beta-1a eine deutlichere Reduktion der jährlichen Schubrate auf (<math>p = 0,0985</math>) (14).</p> <p><b><u>ORATORIO-Studie</u></b></p> <p>Primärer Endpunkt war das Fortschreiten der Behinderung bestätigt nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren: Fortschreiten der Behinderung bestätigt nach 24 Wochen, MSFC-basierte Analysen der Gehstrecke, SF-36 Physical Component Summary Score, Veränderung des Gesamtvolumens der T2-gewichteten Läsionen und Veränderung des Hirnvolumens.</p> <p><b>Mortalität</b></p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>S. o. unter OPERA-I- und -II-Studie.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortschreiten der Behinderung</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Depression (erfasst als unerwünschtes Ereignis (UE))</li> <li>• Gesundheitszustand</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> <li>• Todesfälle</li> </ul> <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Sie sind patientenrelevant, jedoch weichen primäre und sekundäre Endpunkte von denen in den entsprechenden Publikationen ab. Es wurden jeweils zahlreiche Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt, die oft im Gegensatz zur jeweiligen Hauptanalyse signifikante Unterschiede aufwiesen, deren Relevanz aber bei nicht signifikanter Hauptanalyse oft fraglich bleiben. Folgende Wirkungen wurden für die verschiedenen Populationen dokumentiert:</p> <p><u>PPMS</u></p> <p>Es wurde die nach 24 (und 12) Wochen bestätigte Behinderungsprogression (CDP-24, CDP-12) ermittelt. Die Ergebnisse für Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo (% mit Progression) waren:</p> |   |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                     | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |             |         |  |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |  |
|-------------------------------------|--|---|-------------|---------|--|-------------------------------------|--------|--------|------------|-------------------------------------|--------|--------|------------|-------------------------------------|--------|--------|------------|--|
|                                     | <table border="1" data-bbox="331 544 1223 805"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ocrelizumab</th> <th>Placebo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zeit bis CDP-24<br/>(mit Imputation)</td> <td>29,6 %</td> <td>35,7 %</td> <td>p = 0,0365</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis CDP-24<br/>(mit Imputation)</td> <td>26,3 %</td> <td>29,1 %</td> <td>p = 0,1884</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis CDP-12<br/>(mit Imputation)</td> <td>32,9 %</td> <td>39,3 %</td> <td>p = 0,0321</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 826 1223 922">Die Bestätigung der Krankheitsprogression nach 12 Wochen ist als zu kurz und unsicher anzusehen. Die Wirksamkeit gemessen mit CDP-24 ist abhängig von der Imputation der Daten und somit nicht robust.</p> <p data-bbox="331 943 1223 1038">Die Zeit bis zur MSFC-24-9-HPT-Progression (MSFC-9-Hole-Peg Test) ist laut Bewertung des IQWiG kein übliches und validiertes Instrument zur Bestimmung der Behinderungsprogression.</p> <p data-bbox="331 1059 1223 1123">Die Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht außer Frage; sie wurde mit dem SF-36 gemessen.</p> <p data-bbox="331 1144 1223 1342">Die Studien OPERA I und II (RMS) unterscheiden sich in den Ergebnissen zur Lebensqualität. In der Metaanalyse beider Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Ocrelizumab gegenüber der Vergleichsmedikation für nicht vorbehandelte Patienten (RMS1), nicht jedoch für Patienten, die eine krankheitsmodifizierende Therapie erhielten (RMS2).</p> |   | Ocrelizumab | Placebo |  | Zeit bis CDP-24<br>(mit Imputation) | 29,6 % | 35,7 % | p = 0,0365 | Zeit bis CDP-24<br>(mit Imputation) | 26,3 % | 29,1 % | p = 0,1884 | Zeit bis CDP-12<br>(mit Imputation) | 32,9 % | 39,3 % | p = 0,0321 |  |
|                                     | Ocrelizumab  | Placebo   |             |         |  |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |  |
| Zeit bis CDP-24<br>(mit Imputation) | 29,6 %   | 35,7 %  | p = 0,0365  |         |  |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |  |
| Zeit bis CDP-24<br>(mit Imputation) | 26,3 %   | 29,1 %  | p = 0,1884  |         |  |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |  |
| Zeit bis CDP-12<br>(mit Imputation) | 32,9 %   | 39,3 %  | p = 0,0321  |         |  |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |                                     |        |        |            |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Fatigue und Depression sind patientenrelevante Endpunkte. Bei RMS-Patienten wurden keine signifikanten Effekte von Ocrelizumab gefunden; es kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>ORATORIO-Studie (PPMS): Weder in der körperlichen noch in der mentalen Summenskala des Fragebogens SF-36 zur Lebensqualität zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Vergleichstherapie. Lediglich ergänzende Analysen und Einzelkomponenten des Fragebogens ergeben signifikante Effekte.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand aus Sicht des Patienten wurde anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) erfasst. Dieser Endpunkt ist patientenrelevant. Ocrelizumab hatte bei nicht vorbehandelten Patienten (RMS1) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 21-prozentigen Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Gesundheitszustands (<math>p = 0,0456</math>). Dieses entspricht einem geringen Zusatznutzen.</p> <p>Bei PPMS-Patienten ist der Anteil mit Progression in der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS; 20,2 Punkte, mit Imputation) in der Hauptanalyse nicht signifikant verändert. Lediglich in der ergänzenden Analyse zum „Anteil mit MFIS-Verbesserung“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu Placebo in den kognitiven, physischen und psychosozialen Subskalen. Ob dieses ein reproduzierbarer, robuster Effekt ist, der einen Zusatznutzen begründet, scheint nicht gesichert.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>UE wurden nach Schweregrad entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 4.0) in Grad 1–5 und nach Kausalität klassifiziert. In den OPERA-Studien wies Ocrelizumab eine gute, mit IFN beta-1a vergleichbare Verträglichkeit auf.</p> <p>In der ORATORIO-Studie erwies sich Ocrelizumab als gut verträglich, in den Kategorien 1–3 und schwerwiegende UE (SUE) vergleichbar mit Placebo, in der Kategorie 4 mit etwas vermehrten UE (3,7 % vs. 1,7 % unter Placebo, nicht signifikant).</p> <p><b>Schwerwiegende UE (SUE)</b></p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in den OPERA-Studien mit einer Inzidenz von 6,9 % im Ocrelizumab-Arm und 8,2 % im IFN-beta-1a-Arm auf, ohne statistische signifikante Unterschiede. Die überwiegende Mehrzahl der SUE war behandelbar und klang im Verlauf der Studie ab oder war vollständig reversibel (Ocrelizumab 96,1 %, IFN beta-1a 95,1 %). Die meisten SUE fanden sich erwartungsgemäß in den Kategorien Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ocrelizumab: 1,3 %; IFN beta-1a: 2,9 %).</p> <p><b>Spezifische UE</b></p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen: Sie werden bei Ocrelizumab prophylaktisch mit einem Kortikosteroid und einem Antihistaminikum behandelt. Trotzdem treten sie mit 34,3 % signifikant häufiger auf als bei IFN beta-1a mit 9,7 %. Dem stehen vermehrte Reaktionen und Rötungen unter IFN beta-1a entgegen.</p> <p>Grippeähnliche Symptome: Diese treten erwartungsgemäß unter IFN beta-1a (21,4 %) häufiger als unter Ocrelizumab (4,6 %) auf</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>(<math>p &lt; 0,0001</math>). Auch Kopfschmerz und Myalgie sind unter IFN beta-1a signifikant häufiger als unter Ocrelizumab.</p> <p>Infektionen: Diese treten unter Ocrelizumab und IFN beta-1a gleich häufig auf, schwerwiegende Infektionen aber signifikant häufiger unter IFN beta-1a, Infektionen der Atemwege signifikant häufiger unter Ocrelizumab.</p> <p>Malignome und Prä malignome: Hier bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Ocrelizumab und IFN beta-1a, allerdings eine leichte Tendenz zuungunsten von Ocrelizumab. Das CHMP (14) sieht eine "imbalance with regards to malignancies, which seem to be driven by a cluster breast cancer". Dieses bedarf der weiteren Beobachtung.</p> <p>Suizidgedanken und suizidales Verhalten: Es besteht kein Unterschied zwischen Ocrelizumab und IFN beta-1a (14).</p> <p><b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b></p> <p>Behandlungsabbrüche wegen UE wurden in den OPERA-Studien im Ocrelizumab-Arm bei 3,5 % und im IFN beta-1a-Arm bei 6,1 % der Patienten dokumentiert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (<math>p = 0,0172</math>). In der ORATORIO-Studie wurden Behandlungsabbrüche wegen UE im Ocrelizumab-Arm bei 4,1 % der Patienten dokumentiert, unter Placebo bei 3,3 %.</p> <p><b>Todesfälle</b></p> <p>In den OPERA-Studien wurde im Ocrelizumab-Arm ein Suizid berichtet, im IFN-beta-1a-Arm ein Suizid und ein mechanischer Ileus.</p> <p>In der ORATORIO-Studie wurden im Ocrelizumab-Arm folgende UE vom Grad 5 dokumentiert: Lungenembolie, Pneumonie,</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Aspirationspneumonie und ein metastasiertes Pankreaskarzinom. Keines dieser Ereignisse wurde vom Studienarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Der Sponsor hat für Pneumonie und Aspirationspneumonie einen Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen. Es wurden keine sonstigen tödlichen Infektionen oder Malignome berichtet.</p> <p>Im eingereichten Dossier wird nicht auf neuroradiologische Endpunkte eingegangen. Bemerkenswert sind aber die signifikant positiven Wirkungen von Ocrelizumab auf die Veränderung des Hirnvolumens und NEDA (10;11;16). Diese Endpunkte haben keine unmittelbare Patientenrelevanz, werden aber zunehmend als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (17) und kognitiver Beeinträchtigung angesehen (18).</p> |   |
|                 | <p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG beurteilt Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens differenziert nach Patientenpopulationen (RMS1, RMS2 und PPMS) und Alter der Patienten (&lt; 40 Jahre, &gt; 40 Jahre). Für RMS1 wird ein beträchtlicher Zusatznutzen bei Patienten &lt; 40 Jahre, aber nur ein geringer Zusatznutzen &gt; 40 Jahre angenommen. Diese Beurteilung stützt sich auf die gegenüber der ZVT verminderten Schubhäufigkeit und das geringere Ausmaß von grippeähnlichen Symptomen.</p> <p>Für die Patientenpopulation RMS2 wird ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, auch basierend auf einer verminderten Schubhäufigkeit und dem geringeren Ausmaß vor allem der grippeähnlichen Symptome.</p>                                 |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG bezüglich RMS1 und RMS2 zu.</p> <p>Für die Patientenpopulation PPMS wird vom IQWiG ein geringerer Nutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo konstatiert. Dies wird begründet mit einer fehlenden oder nicht belegten Wirksamkeit auf die Behandlungsprogression und negativen Effekten bezüglich nicht schwerwiegender Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen.</p> <p>Die AkdÄ weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass es angemessen ist, für die Patientenpopulation PPMS das Gesamtbild mit einem Trend zur Verbesserung der Behinderungsprogression in die Bewertung einzuschließen und zu berücksichtigen:</p> <p>Ocrelizumab ist die erste Medikation, die für die Indikation PPMS zugelassen wurde, zunächst von der FDA, jetzt auch von der EMA. In beiden Zulassungsbehörden ist diese Entscheidung kontrovers diskutiert und mit Spezialisten beraten worden. Angesichts der vorgelegten Daten und trotz der Tatsache, dass für PPMS nur eine Studie vorgelegt wurde, haben sich beide Institutionen für eine Zulassung auch für die Indikation frühe PPMS entschieden. Hierzu wurden klinische Expertise, pathophysiologische Erwägungen, neuroradiologische Daten und supportive Evidenz aus den beiden OPERA-Studien herangezogen. Ocrelizumab ist wirksam gegenüber der entzündlichen Komponente der MS, welche auch bei der PPMS noch eine gewisse Rolle spielt. In einer Analyse des CHMP (14) hatten Ocrelizumab und Rituximab bei Patienten &lt; 51 Jahre mit Gadolinium-positiven Läsionen einen hochsignifikanten günstigen Effekt auf den Anteil der Patienten mit fortschreitender Behinderung (14).</p> |   |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Bei Patienten mit PPMS hatte Ocrelizumab auch einen signifikanten Effekt auf den Volumenverlust des Gehirns und auf das Gesamtvolumen der Läsionen im T2-gewichteten MRI. Solche Parameter können für die Prognose durchaus relevant zu sein(19-21).</p> <p>Aus klinischer Sicht sollten zusätzlich die beiden folgenden Aspekte in die Bewertung einbezogen werden:</p> <p><b>1) Effekt auf die Verzögerung der Behinderungsprogression in früher PPMS</b></p> <p>Das IQWiG widerspricht hier letztlich indirekt der Zulassung (s. o.) und erkennt den Nutzen von Ocrelizumab nicht an, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Effekte auf die Behinderungsprogression einmal signifikant (CDP24 mit Imputation) und einmal nicht signifikant (CDP24 ohne Imputation) sind und</li> <li>• das Ergebnis des MSFC-Z-Score nicht signifikant ist.</li> </ul> <p>Zusätzlich erkennt das IQWiG die MSFCMID (minimal important difference) von 20 % nicht an, so sind auch alle MSFC-Komponenten nicht signifikant.</p> <p>Die beobachteten CDP- und MSFC-Effekte in früher PPMS können aber durchaus einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellen, zumal es zurzeit keine verfügbare Therapiealternative gibt.</p> <p>Ocrelizumab zeigt für Patienten mit früher PPMS bezüglich des Fortschreitens der Behinderung einen Zusatznutzen im Vergleich zur Gabe von symptomatischen und supportiven Therapien (auch unter Einbeziehung der methodischen Schwierigkeiten).</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Grundsätzlich stellt der Einfluss auf die Behinderungsprogression einen Fortschritt für Patienten mit PPMS dar, entscheidend ist die Selektion der Patienten und die Beurteilung des putativen Therapieerfolges. Die Imputation des primären Endpunkts muss als die relevante angesehen werden, sie wurde im CSR (clinical study report) präspezifiziert und Patienten mit PPMS zeigen selten Verbesserungen ihrer Behinderungsprogression (22).</p> <p>Die Aussagekraft des MSCF-Z-Score ist aufgrund der Berechnungsmethodik unklar. Es ist deshalb sinnvoller, die MSFC-Komponenten als Ergänzung zum CDP zu betrachten, weil diese von unmittelbarer Patientenrelevanz sind.</p> <p>Die Betrachtung der Ergebnisse der MSFC-Komponenten zeigt, dass Ocrelizumab einen signifikanten Vorteil auf die Armfunktion im 9-Hole Peg Test (9-HPT) liefert (23).</p> <p>Die Aussagekraft des MSCF-Z-Score zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderung ist aufgrund der Berechnungsmethodik unklar. Es ist deshalb sinnvoller, die MSFC-Komponenten (Beine/Gehen, Arm-/Handfunktion, kognitive Funktionen) als Ergänzung zum CDP zu betrachten, weil diese von unmittelbarer Patientenrelevanz sind. Eine Verschlechterung der jeweiligen MSFC-Komponenten von 20 % stellt eine für alle Formen der MS validierte und etablierte patientenrelevante Veränderung dar (24-27). Die in ORATORIO-Studie veröffentlichte Wirkung von Ocrelizumab (11;23) auf die MSFC-Komponenten nach 24 Wochen bestätigter Verschlechterung ist neu und bisher für keine andere Therapie gezeigt. Auch die in der jetzt vorgelegten Analyse gezeigte positive Wirkung auf die Arm/Handfunktion kann als eigenständiger</p> | <p><u>Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)</u></p> <p>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.</p> |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. In der Gesamtschau zeigt sich daher ein grundsätzlich positiver Effekt von Ocrelizumab auf verschiedene Aspekte der Behinderung (auch unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen).</p> <p><b>2) Nebenwirkungsprofil von Ocrelizumab in der frühen PPMS</b></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird nur ein Teil der für Patienten mit PPMS relevanten Nebenwirkungen betrachtet.</p> <p>Insbesondere Nebenwirkungen, bei denen Ocrelizumab einen Vorteil zeigt (Fatigue und Hämatome) werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Nebenwirkung Depression wird vom IQWiG als „nicht schwerwiegend“ eingeschätzt.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Ocrelizumab einen Schaden für Patienten darstellt. Auf Grundlage der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) wurde Ocrelizumab ein höherer Schaden attestiert. Jegliche IRR im Ocrelizumab-Arm sowie 97,9 % aller IRR im BSC-Arm waren allerdings vollständig reversibel. Im Ocrelizumab-Arm wurde bei fünf Patienten (1,2 %) eine IRR als SUE klassifiziert. IRR Grad 4 oder 5 traten nicht auf. IRR Grad 3 wurden mit geringer Inzidenz und in beiden Armen vergleichbar häufig dokumentiert (Ocrelizumab 1,2 % im Vergleich mit BSC 1,7 %). Alle übrigen IRR waren Grad 1 bzw. Grad 2 (11).</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG hinsichtlich des Zusatznutzens von Ocrelizumab gegenüber der ZVT in den Fragestellungen 1 (&lt; 40 Jahre: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, ≥ 40 Jahre: Beleg für einen geringen Zusatznutzen) und 2 (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) zu. Bei Fragestellung 3 (Erwachsene mit früher PPMS) sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e Leitlinie – Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose – Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, Ergänzung August 2014.
2. Correale J, Gaitan MI, Ysrraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 2017; 140: 527-546.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183-193.
4. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin* 2009; 17: 12-18.
5. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12\\_2.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mail 2018). Berlin, 7. Dezember 2017.
6. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt* 2014; 85: 990-998.
7. Roche Pharma AG: Fachinformation "Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2018.
8. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W et al.: Variations in multiple sclerosis practice within Europe – Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 35-44.
9. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al.: Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-234.
11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.: Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-220.
12. Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al.: Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 3287-3298.
13. Filippini G: Ocrelizumab appears to reduce relapse and disability in multiple sclerosis but quality of evidence is moderate. *Evid Based Med* 2017; 22: 215-216.
14. European Medicines Agency (EMA): Ocrevus® – Ocrelizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004043/WC500241126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000, EMA/790835/2017. London, 9. November 2017.
15. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review for regulatory action (Ocrevus – Ocrelizumab). Application number 761053Orig1s000: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761053Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053Orig1s000SumR.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). 28. März 2017.
16. Havrdova E, Arnold DL, Bar-Or A et al.: No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4: 2055217318760642.

17. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
18. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.
19. Popescu V, Agosta F, Hulst HE et al.: Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1082-1091.
20. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N et al.: Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 302-317.
21. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N: Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43-49.
22. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M et al.: Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008; 71: 624-631.
23. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.: Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 376: 209-220.
24. van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL et al.: Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler* 2010; 16: 604-610.
25. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP et al.: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 58: 1294-1296.
26. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA et al.: Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2009; 15: 984-997.
27. Hoogervorst EL, Kalkers NF, Cutter GR et al.: The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004; 10: 55-60.

### 5.3 Stellungnahme der Celgene GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 20.03.2018                                |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab / Ocrevus® (2018-02-01-D-332) |
| Stellungnahme von | Celgene GmbH                              |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Mit <i>Ozanimod</i> entwickelt Celgene ein neues, orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Therapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. Celgene beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Ocrelizumab, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der Multiplen Sklerose und damit auch für zukünftige Produkte wie <i>Ozanimod</i> von allgemeiner Bedeutung sind.</p>   |   |
| <p><b>Therapeutischer Bedarf in der PPMS</b></p> <p>Die progrediente Form der Multiplen Sklerose ist eine schwerwiegende, chronisch fortschreitende Erkrankung, die mit irreversibler Behinderung einhergeht und für die ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.<sup>1,2</sup> Bisher standen den Patienten keine zielgerichteten, krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen, sondern ausschließlich symptomatische Behandlungen zur Verfügung. Die Reduktion der Symptome bedeutet einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, dennoch konnten die bisherigen Therapien nicht das Voranschreiten der Erkrankung beeinflussen. Ocrelizumab birgt erstmalig das Potential eine signifikante Verlangsamung der Behinderungsprogression für die Patienten zu erreichen und zeigt positive Effekte auf eine bestehende Fatigue, einem der häufigsten und für PPMS Patienten sehr belastenden</p> |   |

<sup>1</sup> Signori et al. (2018): Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis, in: Multiple Sclerosis Journal 2018; 24(5): 642–652.

<sup>2</sup> Holland et al. (2011): Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community, in: International Journal of MS Care 2011; (13): 65–74.

Stellungnehmer: Celgene

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Symptom.<sup>3</sup> Vor allem den therapeutischen Bedarf von Patienten in jüngerem Alter, für welche die Verzögerung funktioneller und kognitiver Einschränkungen von größter Bedeutung ist, bedient Ocrelizumab als erste innovative krankheitsmodifizierende Therapie. Ocrelizumab stellt daher eine wichtige und derzeit die einzige krankheitsmodifizierende Therapieoption für Patienten mit primär progredienter Form der Multiplen Sklerose dar. Insbesondere der Stellenwert gegenüber einer symptomatischen Therapie soll hier hervorgehoben werden.</p> |   |
|   |   |

<sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA) (2017): Assessment Report Ocrevus. Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000. 9.11.2017.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| IQWiG<br>S.48   | <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression</b></p> <p><i>Krankheitsschübe sowie Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression wurden in den OPERA-Studien über die EDSS und die jeweiligen Funktionssysteme erhoben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Darstellung der Schubraten nach Schweregrad in Tabelle 13 zeigt, dass insgesamt die jährlichen Raten an schweren Schüben in den OPERA-Studien gering war.</i></p> <p><i>Der pU präsentiert im Dossier keine Informationen, die eine Einschätzung der Schwere bestätigten Krankheitsprogression erlauben. So fehlen beispielsweise Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten zu Ende der Studie eine relativ schwere Behinderung (EDSS ≥ 4) hatten. Insgesamt werden die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Krankheitsprogression daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.</i></p> <p><i>Der pU stuft den Endpunkt bestätigte Krankheitsprogression abweichend als schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation ein. Der pU äußert sich im Dossier nicht dazu, welcher Endpunktkategorie er den Endpunkt Krankheitsschübe zuordnet.</i></p> |   |



Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Celgene ist der Auffassung, dass die Endpunkte Krankheitsschübe und Behinderungsprogression der Endpunktkategorie schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation zuzuordnen sind. Diese Einschätzung gilt übergreifend für die Indikation der Multiplen Sklerose und unabhängig von den im Dossier präsentierten Daten zu Ocrelizumab.</p> <p><b>Krankheitsschübe</b></p> <p>Ein Schub wird definiert als das Auftreten neuer oder die Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinisch neurologischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch Untersuchung objektiviert werden können. Die Ausfälle / Symptome müssen dabei a) mindestens 24 Stunden anhalten, b) mit einem Zeitabstand von 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und c) nicht durch Änderung der Körpertemperatur oder durch Infektion erklärbar sein.<sup>1</sup></p> <p>Die mit dem Schub einhergehenden Symptome der MS Patienten sind vielfältig. Je nach betroffenem funktionellen System leiden die Patienten an Muskelspastiken und Lähmungen, haben Beschwerden und Symptome im Bereich der Blasen-, Mastdarm- und</p> |   |

<sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, S2e-Leitlinie, Januar 2012, Ergänzung 2014. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplensklerose>.

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Sexualfunktionen oder sind durch Schmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung und neuropsychologische Symptome wie Depression beeinflusst. Kognitive Beeinträchtigungen sind bei nahezu der Hälfte der Patienten nachweisbar. Bereits in Frühphasen der Erkrankung leiden betroffene Patienten an gestörter Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung oder Einschränkungen im begrifflichen und abstraktem Denken, was die Exekution von komplexen Aufgaben beeinträchtigt und Betroffene insbesondere im Arbeitsalltag behindert.<sup>2,3</sup></p> <p>Die Schubsymptomatik ist in ihrer Bandbreite durchweg als schwerwiegend einzustufen. Aus medizinischer Perspektive kann keines der MS-spezifischen Symptome als leicht oder geringfügigen betrachtet werden. Die Einstufung der Schübe in milde oder schwerwiegende Schübe ist nicht als deckungsgleich mit der mit der Unterscheidung zwischen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zu betrachten. Auch milde Schübe sind unabhängig von den Begrifflichkeiten zur Beschreibung der relativen Bedeutung des Schubs immer als schwerwiegendes Symptom zu verstehen. Die Bewertung des IQWiG die Schübe einhergehend mit ihrer Schubsymptomatik als nicht schwerwiegend zu klassifizieren ist vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.</p> |   |

<sup>2</sup> Coyle (2016): Symptom Management and Lifestyle Modifications in Multiple Sclerosis, in: Continuum (Minneap Minn) 2016; 22 (3):815–836.

<sup>3</sup> Sterz et al. (2016): Employment-associated factors in multiple sclerosis: Results of a cross-sectional study in Germany, in: Edorium J Disabil Rehabil 2016; (2):24–33.

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Aus Sicht von Celgene ist zudem die Betrachtung der Schubschwere unter Therapie zur Klassifizierung der Schübe als nicht schwerwiegendes Symptom aus methodischer Sicht problematisch:</p> <p><i>Verzerrung der Schubschwere durch Therapieeffekt</i></p> <p>In seinen Ausführungen argumentiert das IQWiG, dass die jährliche Rate an schweren Schüben in den OPERA-Studien unter Therapie mit Ocrelizumab oder Interferon beta-1a gering war. Daraus abgeleitet, stuft das Institut Schübe als nicht schwerwiegendes Symptom ein. Aus Sicht von Celgene ist es grundsätzlich nachvollziehbar, neben der Veränderung der Schubhäufigkeit auch die Veränderung der Schubschwere unter Therapie als ergänzenden Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen und auf Basis des Vergleiches zwischen Verum und aktiver Kontrolle einen entsprechenden Nutzen bzw. Zusatznutzen abzuleiten. Nicht sachgerecht hingegen ist aus Sicht von Celgene die Bewertung der Endpunktkategorie und damit Gewichtung eines Endpunktes auf dieser Basis. Die Schwere eines Endpunktes/Symptomes bedingt sich aus dem Symptom an sich und nicht aus der Ausprägung des Symptoms in der untersuchten Studienpopulation unter Therapie. Dies würde eine methodisch unzulässige Vermischung mit dem gemessenen Therapieeffekt der zu bewertenden Substanz</p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>bedeuten. Die Herangehensweise des IQWiG hat unweigerlich zur Folge, dass der positive Effekt einer Therapie auf einen Endpunkthier der Schubschwere- ihn in seiner Bedeutung für den Patienten schwächt.</p> <p>Zusammenfassend ist der Endpunkt Krankheitsschübe aufgrund der gravierenden Schubsymptomatik aus Sicht von Celgene der Endpunktkategorie schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation zuzuordnen. Diese Einschätzung gilt übergreifend für die Indikation der Multiplen Sklerose und aus beschriebenen Gründen unabhängig von den im Dossier präsentierten Daten zu Ocrelizumab.</p> <p><b>Behinderungsprogression</b></p> <p>Behinderungsprogression beschreibt das messbare Fortschreiten einer Behinderung. Per Definition bezeichnet man Behinderung als eine dauerhafte Beeinträchtigung eines Menschen, welche ihn in der gesellschaftlichen Teilhabe am Leben beschränkt (§ 2 Absatz 1 SGB IX). Durch den bleibenden Charakter grenzt sich die Behinderung trennscharf von dem Konzept einer Erkrankung ab, welche sich durch transiente und reversible Symptome auszeichnet.</p> <p>Die bei der MS auftretende Behinderungsprogression stellt eine irreversible Beeinträchtigung der Patienten dar und ist nicht mit einem vorübergehenden und/oder kurierbaren Symptom vergleichbar. Die MS typischen Ausprägungen einer Behinderung,</p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>erfasst über den EDSS, sind zudem durchweg als schwerwiegend einzustufen.</p> <p>In seinen Ausführungen argumentiert das IQWiG, eine Einschätzung der Schwere der bestätigten Krankheitsprogression sei notwendig um den Endpunkt einer Endpunktkategorie zuzuordnen. Für die Beurteilung der Schwere der Behinderung definiert das IQWiG einen Grenzwert über den EDSS, wobei ein EDSS von <math>\geq 4</math> als relativ schwere Behinderung eingestuft wird. Da der pU keine Daten für die Gesamt- bzw. Teilpopulation hierzu präsentiert, schließt das IQWiG ohne weitere Grundlage, dass der Endpunkt Behinderungsprogression der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden kann.</p> <p>Dazu lässt sich folgendes sagen:</p> <p>Aus Sicht von Celgene muss eine Behinderung aufgrund ihres dauerhaften und irreversiblen Charakters grundsätzlich – wie oben argumentiert – von einem transienten oder möglicherweise kurierbaren Symptom unterschieden werden. Das Vorliegen aber vor allem das Fortschreiten einer Behinderung ist per se als schwerwiegend einzustufen.</p> <p>Die Wertung der unteren Skalenwerte des EDSS als nicht schwerwiegend, wie vom IQWiG impliziert, ist nicht sachgerecht. Das System des EDSS in seinen Graden bezieht sich auf verschiedene</p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Ausprägungen der Behinderung wobei jede erfasste Beeinträchtigung als relevante Behinderung gewertet werden sollte. Zum Beispiel konzentrieren sich die unteren EDSS Bereiche (1-4) eher auf die neurologische Untersuchung der einzelnen funktionellen Systeme, während ab einem höheren EDSS die Gehfähigkeit im Vordergrund steht.<sup>4</sup> Kognitive Beeinträchtigungen, wie sie bereits bei einem geringem EDSS auftreten können, sollten durchaus als schwerwiegende Symptome betrachtet werden, da sie einen gravierenden Einfluss auf das alltägliche Leben der Betroffenen haben können. Die Einstufung des Behinderungsgrades über den EDSS in minimale bis schwerwiegende Behinderung ist nicht als deckungsgleich mit der Unterscheidung zwischen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zu betrachten.</p> <p>Die Betrachtung der Schwere der bestätigten Behinderungsprogression unter Therapie zur Klassifizierung der Behinderung als nicht schwerwiegendes Symptom ist aus Sicht von Celgene zudem aus methodischer Sicht problematisch:</p> <p><i>Verzerrung der Schwere der bestätigten Behinderungsprogression durch Therapieeffekt</i></p> |   |

<sup>4</sup> Meyer-Moock (2010): Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis, in: BMC Neurology 2014; (14):58.

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>In seinen Ausführungen argumentiert das IQWiG, dass der pU keine Daten für die Gesamt- bzw. Teilpopulation präsentiert, die eine Einschätzung der Schwere der Behinderungsprogression erlauben. Hieraus schließt das IQWiG, dass der Endpunkt Behinderungsprogression der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden kann. Aus Sicht von Celgene ist dies nicht nur, wie oben erläutert, aus medizinischer Perspektive nicht nachvollziehbar, sondern auch methodisch nicht korrekt:</p> <p>Die bestätigte Behinderungsprogression ist ein regulatorisch anerkannter und im Rahmen der Nutzenbewertung relevanter Endpunkt. Er beschreibt das messbare Fortschreiten der Behinderung unter Therapie. Auf Basis von aktiv kontrollierten Studien kann die potentielle Reduktion der Behinderungsprogression dabei in direkten Bezug zur untersuchten Therapie gesetzt werden und Basis für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen gegenüber dem Komparator darstellen. Nicht möglich hingegen ist die Bewertung der Endpunktkategorie/Gewichtung des Endpunktes auf dieser Basis. Die Schwere der Behinderungsprogression bedingt sich aus der Behinderung an sich und nicht aus der Ausprägung der Behinderung in der untersuchten Studienpopulation unter Therapie. Dies würde eine methodisch unzulässige Vermischung mit dem gemessenen Therapieeffekt der zu bewertenden Substanz bedeuten. Die Herangehensweise des IQWiG hat unweigerlich zur Folge, dass der</p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------------------|--|--|
|                          | <p>positive Effekt einer Therapie auf einen Endpunkt – hier der Behinderungsprogression – ihn in seiner Bedeutung für den Patienten schwächt.</p> <p>Zusammenfassend ist der Endpunkt Behinderungsprogression aus Sicht von Celgene der Endpunktkategorie schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation zuzuordnen. Das messbare Fortschreiten einer Behinderung ist an sich relevant und erfordert keine weitere Bewertung der Schwere der Progression. Diese Einschätzung gilt übergreifend für die Indikation der Multiplen Sklerose und ist aus den beschriebenen Gründen unabhängig von den im Dossier präsentierten Daten zu Ocrelizumab.</p> | <p><u>RMS1: Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)</u></p> <p>Es zeigt sich unabhängig vom Alter ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab gegenüber einer Behandlung mit Interferon beta-1a.</p> <p><u>PPMS: Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)</u></p> <p>In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen für den Endpunkt Behinderungsprogression als gering bewertet.</p> |
| IQWiG<br>S. 112<br>– 114 | <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Nicht-Anerkennung von Responder-Analysen</b></p> <p><b>MSFC</b></p> <p><i>Der pU präsentiert im Modul 4 A und Modul 4 B des Dossiers Responderanalysen zum MSFC-z-Score sowie zum 9-HPT, T25-FW und PASAT-3. Allerdings waren die Responderanalysen in den Studienprotokollen nicht vordefiniert. Überdies lassen sich aus der vom pU vorgelegten Literatur keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten.</i></p>  | siehe oben   |



Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><i>Die Erfassung der Behinderung durch die MSFC ergänzend zur EDSS wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Bewertung werden die Mittelwertdifferenzen des MSFC-z-Scores von Studienbeginn zu Studienende herangezogen.</i></p> <p><b>mFIS</b></p> <p><i>Der pU präsentiert in den Modulen 4 A und 4 B Responderanalysen zur mFIS-Verschlechterung sowie -Verbesserung mit und ohne Ersetzung fehlender Werte. Dabei setzt er ein Responsekriterium von 20,2 Skalenpunkten des Gesamtscores an. Zusätzlich zu den Responderanalysen präsentiert der pU für alle Fragestellungen die Mittelwertdifferenzen der einzelnen Domänen.</i></p> <p><i>Da das vom pU gewählte Responsekriterium in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert war und sich aus den vom pU vorgelegten Literaturquellen keine Responseschwelle ableiten lässt, werden die Responderanalysen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Stattdessen werden für Fragestellungen 1 und 2 die mittlere Veränderung des Gesamtscores von Studienbeginn zu Studienende zur Nutzenbewertung herangezogen</i></p> <p><b>EQ-5D</b></p> <p><i>Der pU präsentiert im Dossier jeweils Responderanalysen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um 10 mm bzw. 7 mm von Studienbeginn zu Woche 96 (OPERA-Studien) bzw. Woche 120 (ORATORIO-Studie). Die Responderanalysen waren in</i></p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><i>keiner der herangezogenen Studien prädefiniert. Zur Begründung für die Wahl der Responsekriterien zitiert der pU eine retrospektive Querschnittsstudie mit Krebspatientinnen und -patienten [24]. Der pU präsentiert keine Informationen ob oder inwieweit diese Responsekriterien auf die vorliegende Indikation angewendet werden können. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich daher keine Responseschwelle zum EQ-5D VAS für das vorliegende Anwendungsgebiet MS ableiten. Die Responderanalysen werden somit nicht herangezogen. Stattdessen werden zu allen Fragestellungen die mittlere Veränderung der VAS von Studienbeginn zu Studienende zur Nutzenbewertung herangezogen.</i></p> <p><b>SF-36</b></p> <p><i>Der pU präsentiert in Modul 4 A (Fragestellungen 1 und 2) und Modul 4 B (Fragestellung 3) Responderanalysen der Summenscores sowie die Mittelwertdifferenzen zu den einzelnen Domänen. Im Gegensatz zu den a priori geplanten Analysen zu den Mittelwertdifferenzen, waren die Responderanalysen in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert. Darüber hinaus lassen sich aus der vom pU vorgelegten Literatur keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten.</i></p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><i>Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 und 2 werden die mittlere Veränderung der Summenscores von Studienbeginn zu Studienende herangezogen</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung von Ocrelizumab bewertet das IQWiG den Zusatznutzen für die Endpunkte MSFC, mFIS, EQ-5D und SF-36 anhand der Ergebnisse zur standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und lässt die vom pU für die gleichen Endpunkte bereitgestellten Responderanalysen unberücksichtigt.</p> <p>Im Methodenpapier Version 5.0<sup>5</sup> beschreibt das IQWiG sinngemäß folgendes Vorgehen zur Bewertung der klinischen Relevanz eines Studienergebnisses:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Liegt für die untersuchte Skala eine begründete Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied (Mittelwertdifferenz) vor bzw. ist diese ableitbar, wird die Irrelevanzschwelle für die Relevanzbewertung bevorzugt herangezogen.</li></ul> |   |

<sup>5</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Weiter führt das IQWiG aus, dass es sich um eine <u>validierte</u> bzw. <u>etablierte</u> Irrelevanzschwelle handeln muss. Alternativ kann die Irrelevanzschwelle auch aus einer <u>validierten, etablierten</u> oder <u>anderweitig gut begründeten</u> Relevanzschwelle abgeleitet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Liegen skalenspezifisch begründete Irrelevanzschwellen nicht vor bzw. lassen sich auch nicht ableiten, kommen Responderanalysen in Betracht. Hierfür ist es ebenfalls erforderlich, dass eine <u>validierte</u> bzw. <u>etablierte</u> Relevanzschwelle vorliegt.</li><li>• Erst wenn sowohl keine skalenspezifischen Irrelevanzschwellen <u>und</u> keine Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen z.B. Hedges' g zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird dann auf einen Wert von 0,2 abgestellt.</li></ul> <p>Das IQWiG weicht dementsprechend im konkreten Fall von Ocrelizumab von seinem eigenen, hierarchischen Vorgehen ab, dass den Vorzug von Responderanalysen gegenüber der Bewertung anhand der SMD vorsieht. Begründet wird diese Abweichung im Wesentlichen anhand der beiden folgenden Punkte:</p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Analyse der Endpunkte als Responderanalyse war in den Studienprotokollen der relevanten Studien nicht prädefiniert</li><li>2. Die verwendeten Relevanzschwellen (Responsekriterien) sind nicht ausreichend validiert</li></ol> <p>Hierzu lässt sich folgendes sagen:</p> <p><b>Ad 1) Responderanalysen nicht prädefiniert</b></p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass prädefinierten Analysen eine höhere Aussagekraft beigemessen wird, als Analysen, die erst nach Kenntnis der Studienergebnisse geplant und durchgeführt wurden. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber nicht, dass Post-hoc-Analysen keinerlei Aussagekraft besitzen und daher nicht berücksichtigt werden dürfen, so wie es das IQWiG durch die Nicht-Anerkennung der Responderanalysen impliziert.</p> <p>Ein solches Vorgehen widerspricht auch dem üblichen Vorgehen in vielen anderen Bereichen der Nutzenbewertung. Die Bewertung der Nebenwirkungen beispielsweise stützt sich fast vollständig auf post-hoc durchgeführte Analysen, da die statistische Auswertung von unerwünschten Ereignissen selten prädefiniert ist.</p> <p>Es stellt sich zudem die Frage, inwieweit Responderanalysen überhaupt als reine Post-hoc-Analysen angesehen werden können, da ihre Berechnung auf den Vorgaben des Methodenpapiers des IQWiG bzw. auf früheren Entscheidungen der Nutzenbewertung</p> |   |

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>beruht, in denen Responderanalysen ein höheres Gewicht beigemessen wurde als beispielsweise reinen Mittelwertdifferenzen. Sie entstammen daher nicht dem freien Wunsch des pU, sondern sind vielmehr die Folge der Vorgaben von IQWiG und G-BA.</p> <p>Insofern sollten auch bei der Bewertung von Responderanalysen die gleichen Regeln gelten wie in anderen Bereichen der Nutzenbewertung, d.h. sie sollten nicht nur deswegen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, weil ihre Auswertung nicht präspezifiziert war. Mit der Bewertung des Verzerrungspotentials besteht zudem ein etabliertes Instrument, das es ermöglicht der Unsicherheit Rechnung zu tragen, die durch die post-hoc geplante Analyse entsteht.</p> <p><b>Ad 2) Relevanzschwellen sind nicht ausreichend validiert</b></p> <p>In seinem Nutzendossier beschreibt der pU, welche Relevanzschwellen er für die Responderanalysen herangezogen hat und begründet ausführlich, warum es sich aus seiner Sicht um valide Kriterien handelt.<sup>6</sup> Aus dem von ihm genannten Quellen geht klar hervor, auf welche Weise die Relevanzschwellen bestimmt wurden bzw. warum es sich um etablierte Kriterien handelt.<sup>6</sup></p> |   |

<sup>6</sup> Roche Pharma AG (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ocrelizumab (OCREVUS®) Modul 4A vom 10.01.2018. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10\\_Modul4A\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf)

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Das IQWiG, im Gegensatz dazu, lehnt die Verwendung der Responderanalysen ab, da aus seiner Sicht die Relevanzschwellen nicht aus der vorgelegten Literatur abgeleitet werden können (MSFC, mFIS, SF-36) bzw. es unklar ist, ob diese auf die vorliegende Indikation anwendbar sind (EQ-5D VAS). Bei Einzelbetrachtung der verschiedenen Endpunkte sind die vom IQWiG genannten Gründe nicht nachvollziehbar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• MSFC: Der pU benennt die systematische Übersichtsarbeit von Meyer-Mooock <i>et al.</i> 2014 als Quelle für die Relevanzschwellen der einzelnen Bestandteile des MSFC.<sup>4</sup> Die Autoren dieser Übersichtsarbeit tragen insgesamt 7 Studien zusammen, die in konsistenter Weise die Einschätzung zulassen, dass eine 20%ige Veränderung als Relevanzschwelle für die Komponenten des MSFC gerechtfertigt ist.</li><li>• mFIS: Zur Begründung der Relevanzschwelle der mFIS wird vom pU die Studie von Learmonth <i>et al.</i> 2013 benannt<sup>7</sup> Die Studie beschreibt ausführlich die Methodik, mit der die Minimal Important Difference (MID) von 20,2 Punkten für den mFIS bestimmt wurde. Wie vom IQWiG im Methodenpapier</li></ul> |   |

<sup>7</sup> Learmonth et al. (2013): Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale, in: Journal of the neurological sciences 2013; 331(1-2):102–7.

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>beschrieben, kann die MID eine geeignete Maßzahl zur Definition der Relevanzschwelle für Responderanalysen sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36: Der pU nennt eine Veränderung von 5 Punkten als geeignete Relevanzschwelle für den SF-36 und bezieht sich dabei insbesondere auf die Anerkennung dieses Grenzwertes in der Nutzenbewertung von Secukinumab.<sup>8</sup> In diesem Verfahren hatte der G-BA klar ausgeführt, dass „im Allgemeinen eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden“ kann.<sup>8</sup> Es ist nicht ersichtlich, warum das IQWiG eine Übertragbarkeit dieser allgemeinen Aussage des G-BA auf andere Indikationen als nicht gegeben ansieht.</li> </ul> <p>Weiterhin entsprechen 5 Punkte im SF-36 einer Veränderung um 0,5 Standardabweichungen, sodass die vom pU gewählte Relevanzschwelle deutlich konservativer ist, als die Grenze, die implizit der SMD-Betrachtung zugrunde liegt (ein Hedges-g-Wert von 0,2 entspricht einer Veränderung um 0,2 gepoolte Standardabweichungen).</p> |   |

<sup>8</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse); 17.08.2017.



Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• EQ-5D: Der pU benennt mit Verweis auf verschiedene andere Verfahren und eine Untersuchung von Pickard <i>et al.</i> 2007 7 bzw. 10 mm als relevante Veränderung in der EQ-5D VAS.<sup>9,10,11,12</sup> Beim EQ-5D handelt es sich um ein generisches, d.h. nicht krankheitsspezifisches, Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustands des Patienten. Demnach sollten sich Relevanzschwellen unabhängig von der untersuchten Indikation auf andere Patientengruppen übertragen lassen.</li></ul> <p>Grundsätzlich entsteht der Eindruck, dass die Relevanzschwellen vom IQWiG vor allem deswegen abgelehnt wurden, da sie aus seiner Sicht nicht ausreichend validiert sind. Damit handelt das IQWiG entgegen seinem eigenen Methodenpapier, dass neben validierten auch <u>etablierte</u> und <u>anderweitig gut begründete</u> Relevanzschwellen vorsieht. Aus Sicht von Celgene wurde die Verwendung der oben</p> |   |

<sup>9</sup> Pickard, Neary und Cella (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer, in: Health Qual Life Outcomes 2007; (5):70.

<sup>10</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); 17.03.2016.

<sup>11</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet); 20.10.2016.

<sup>12</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Bosutinib; 01.08.2013.

Stellungnehmer: Celgene

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>genannten Relevanzschwellen durch die angeführten Quellen im Dossier ausreichend begründet.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Nach Ansicht von Celgene ist die Responderanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens bei kontinuierlichen Endpunkten geeignet. Idealerweise liegt ihr eine validierte Relevanzschwelle zugrunde, jedoch auch in Abwesenheit einer vollständig validierten Schwelle kann über die Responderanalyse eine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden, vorausgesetzt, für die Analyse wurde zumindest eine gut begründete und nachvollziehbare Relevanzschwelle verwendet.</p> <p>Im Fall der Nutzenbewertung von Ocrelizumab wurden ausschließlich gut begründete und nachvollziehbare Relevanzschwellen für die einzelnen Responderanalysen herangezogen. Infolgedessen kann aus Sicht von Celgene der Zusatznutzen von Ocrelizumab wie vom pU vorgeschlagen anhand der Responderanalysen bewertet werden.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

- 1 Signori et al. (2018): Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis, in: Multiple Sclerosis Journal 2018; 24(5): 642–652.
- 2 Holland et al. (2011): Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community, in: International Journal of MS Care 2011; (13): 65–74.
- 3 European Medicines Agency (EMA) (2017): Assessment Report Ocrevus. Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000. 9.11.2017.
- 4 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, S2e-Leitlinie, Januar 2012, Ergänzung 2014. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplensklerose>.
- 5 Coyle (2016): Symptom Management and Lifestyle Modifications in Multiple Sclerosis, in: Continuum (Minneapolis) 2016; 22 (3):815–836.
- 6 Sterz et al. (2016): Employment-associated factors in multiple sclerosis: Results of a cross-sectional study in Germany, in: Edorium J Disabil Rehabil 2016; (2):24–33.
- 7 Meyer-Moock (2010): Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis, in: BMC Neurology 2014; (14):58.
- 8 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
- 9 Roche Pharma AG (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ocrelizumab (OCREVUS®) Modul 4A vom 10.01.2018. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10\\_Modul4A\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf)
- 10 Learmonth et al. (2013): Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale, in: Journal of the neurological sciences 2013; 331(1-2):102–7.
- 11 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse); 17.08.2017.
- 12 Pickard, Neary und Cella (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer, in: Health Qual Life Outcomes 2007; (5):70.
- 13 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); 17.03.2016.
- 14 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet); 20.10.2016.
- 15 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Bosutinib; 01.08.2013.

#### 5.4 Stellungnahme der Teva GmbH

|                   |                           |
|-------------------|---------------------------|
| Datum             | << 18.Mai.2018 >>         |
| Stellungnahme zu  | << Ocrelizumab/Ocrevus®>> |
| Stellungnahme von | << Teva GmbH >>           |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ocrelizumab wurden drei Fragestellungen betrachtet. Fragestellung 1 betrachtet Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Fragestellung ist IFN-<math>\beta</math> 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung, hierzu möchten wir Stellung nehmen. Glatirameracetat gehört zu der Substanzklasse der non-biological complex drugs (NBCD). Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Arzneimitteln mit besonders komplexen Wirkstoffstrukturen, die eine exakte Nachahmung deutlich erschweren. Aus diesem Grund stufen verschiedene Fachgesellschaften die Substitution von Glatirameracetat als kritisch ein [1; 2]. Vor diesem Hintergrund sehen wir die Berücksichtigung von Glatirameracetat als einen möglichen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Unterscheidung zwischen den verschiedenen Glatirameroïden kritisch. Glatirameracetat wird in zwei verschiedenen Wirkstärken (20mg/ml und 40mg/ml) angeboten, die auch mit unterschiedlichen Einnahmeschemata verbunden sind [3] hier ist bei den Nachahmer Präparaten zu beachten, dass diese für die Wirkstärke 40mg/ml keine klinischen Daten vorweisen können. Eine differenzierte Betrachtung dieses Wirkstoffes im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit notwendig.</p> |   |
|  |   |
|  |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Teva

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literaturverzeichnis

[1] Stellungnahme der Vorstände des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V. und des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS). Informationen für MS Erkrankte zum Thema Nachahmerpräparate und „Glatimeroide“. 19.01.2017. [https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/dmsg-aktuell/news-article/News/detail/informationen-fuer-multiple-sklerose-erkrankte-stellungnahme-zu-nachahmer-praeparaten-und-glatir/?no\\_cache=1&cHash=ffda379d878277b3aa8e130fcd29de77](https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/dmsg-aktuell/news-article/News/detail/informationen-fuer-multiple-sklerose-erkrankte-stellungnahme-zu-nachahmer-praeparaten-und-glatir/?no_cache=1&cHash=ffda379d878277b3aa8e130fcd29de77)

[2] Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft; House of Pharma & Healthcare. Statement zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln mit komplex zusammengesetzten Wirkstoffen. Stand: September 2016. <http://www.houseofpharma.de/dialog/expertentreffen/nbcd/statement-nbcd/>

[3] Teva GmbH. Fachinformation: Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Dezember 2016

[4] Teva GmbH. Fachinformation: Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: April 2017

## 5.5 Stellungnahme der Medac GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 18.05.2018  |
| Stellungnahme zu  | Ocrevus® / Ocrelizumab (2018-02-01-D-332)             |
| Stellungnahme von | Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ocrelizumab als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Azathioprin (Azamedac®), u.a. zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen [1],</li><li>• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject®), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertipen, u.a. zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassen [2] [3] [4] [5] [6], und</li><li>• Leflunomid (Leflunomid medac), u.a zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis zugelassen [7].</li></ul> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden sowohl in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Roche Pharma AG bzw. Roche Registration Limited [8] [9] [10] [11] [12] als auch in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [13] angeführt.</p> |   |
| <p>2) Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird der Wirkstoff Azathioprin durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gelistet unter den Punkten [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• „1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“</li></ul>  |   |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>„3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“</li> </ul> <p>Gemäß § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nutzenbewertung ist ein Arzneimittel zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn „das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet“ hat und „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet“ gehört.</p> <p>Gleichwohl werden in den verschiedenen Anwendungsgebieten von Ocrelizumab lediglich Glatirameracetat, IFN-beta 1a oder 1b, Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab benannt <b>[14] [15]</b>, nicht aber namentlich Azathioprin.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG führt Azathioprin in seinem Nutzendossier zu Ocrelizumab als „zur Gruppe der oralen Therapien“ gehörig an <b>[8]</b>, Novartis Pharma GmbH bewertet Azathioprin in seinem Nutzendossier zu Fingolimod als „Alternativtherapie“ <b>[16]</b>, der pharmazeutische Hersteller Biogen Idec GmbH führt Azathioprin in seinem Nutzendossier zu Dimethylfumarat gar als „Firstlinetherapie“ an <b>[17]</b>.</p> <p>Da Rebif® und Avonex®, zugelassen zur Behandlung von „Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose“ <b>[18] [19]</b>, durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie gewertet werden <b>[14] [15]</b>, beantragt Medac generell die gleiche Bewertung für Azamedac® (Azathioprin).</p> | <p>Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet von Ocrelizumab umfassten Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |
| <p>3) Mit Erstaunen möchte Medac anmerken, dass die systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem</p>  |  |

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Ocrelizumab am „12.10.2016“ abgeschlossen und auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt wurde <b>[13]</b>. Ersteres ist in einem dynamischen Indikationsgebiet tendenziell zum Nachteil neuerer Wettbewerbsprodukte und -verfahren, Letzteres tendenziell zum Nachteil älterer Wettbewerbsprodukte und -verfahren.</p> <p>Deshalb beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender, bislang nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filippini G et al., Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 <b>[20]</b>,</li> <li>• Montalban X et al.,ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 <b>[21]</b>,</li> <li>• Casetta I. et al., Azathioprine for multiple sclerosis (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 <b>[22]</b>.</li> </ul> |   |
| <p>4) Da die deutsche wissenschaftliche Behandlungsleitlinie zur Multiplen Sklerose als „1. Wahl“ einer verlaufsmodifizierenden Therapie der RRMS in der milden / moderaten Verlaufsform gleichermaßen die Behandlung mit Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon-β 1a i.m., Interferon-β 1a s.c., Interferon-β 1b s.c., PEG-Interferon-β 1a s.c., Teriflunomid, Azathioprin und intravenöse Immunglobuline anführt <b>[23]</b>,</p>   |   |

|                      |   |
|----------------------|---|
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|

| Indikation  | CIS <sup>1</sup>  | RRMS <sup>1</sup>  | SPMS <sup>1</sup>  |   |  |   |   |                         |
|---|---|--|--|---|--|---|---|-------------------------|
| <b>Verlaufsmodifizierende Therapie</b>  | (hoch-) aktive Verlaufform  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;"><b>1. Wahl</b><br/>- Alemtuzumab<br/>- Fingolimod<br/>- Natalizumab</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;"><b>2. Wahl</b><br/>- Mitoxantron<br/>(- Cyclophosphamid)<sup>4</sup></td> <td style="width: 33%; padding: 2px;"><b>3. Wahl</b><br/>- Experimentelle Verfahren</td> </tr> </table> | <b>1. Wahl</b><br>- Alemtuzumab<br>- Fingolimod<br>- Natalizumab   | <b>2. Wahl</b><br>- Mitoxantron<br>(- Cyclophosphamid) <sup>4</sup> | <b>3. Wahl</b><br>- Experimentelle Verfahren   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">mit aufgesetzten Schüben</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">ohne aufgesetzte Schübe</td> </tr> </table> | mit aufgesetzten Schüben                          | ohne aufgesetzte Schübe |
|   | <b>1. Wahl</b><br>- Alemtuzumab<br>- Fingolimod<br>- Natalizumab  | <b>2. Wahl</b><br>- Mitoxantron<br>(- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>  | <b>3. Wahl</b><br>- Experimentelle Verfahren   |   |  |   |   |                         |
| mit aufgesetzten Schüben  | ohne aufgesetzte Schübe   |  |  |   |  |   |   |                         |
| Milde/moderate Verlaufform  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">- Glatirameracetat<br/>- Interferon-β 1a im<br/>- Interferon-β 1a sc<br/>- Interferon-β 1b sc</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">- Dimethylfumarat<br/>- Glatirameracetat<br/>- Interferon-β 1a im<br/>- Interferon-β 1a sc<br/>- Interferon-β 1b sc<br/>- PEG-IFN-β 1a sc<br/>- Teriflunomid<br/>(- Azathioprin)<sup>2</sup><br/>(- Dfa)<sup>3</sup></td> <td style="width: 33%; padding: 2px;"></td> </tr> </table> | - Glatirameracetat<br>- Interferon-β 1a im<br>- Interferon-β 1a sc<br>- Interferon-β 1b sc   | - Dimethylfumarat<br>- Glatirameracetat<br>- Interferon-β 1a im<br>- Interferon-β 1a sc<br>- Interferon-β 1b sc<br>- PEG-IFN-β 1a sc<br>- Teriflunomid<br>(- Azathioprin) <sup>2</sup><br>(- Dfa) <sup>3</sup> |   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">- Interferon-β 1a sc<br/>- Interferon-β 1b sc<br/>- Mitoxantron<br/>(- Cyclophosphamid)<sup>4</sup></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">- Mitoxantron<br/>(- Cyclophosphamid)<sup>4</sup></td> </tr> </table> | - Interferon-β 1a sc<br>- Interferon-β 1b sc<br>- Mitoxantron<br>(- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>   | - Mitoxantron<br>(- Cyclophosphamid) <sup>4</sup> |                         |
| - Glatirameracetat<br>- Interferon-β 1a im<br>- Interferon-β 1a sc<br>- Interferon-β 1b sc        | - Dimethylfumarat<br>- Glatirameracetat<br>- Interferon-β 1a im<br>- Interferon-β 1a sc<br>- Interferon-β 1b sc<br>- PEG-IFN-β 1a sc<br>- Teriflunomid<br>(- Azathioprin) <sup>2</sup><br>(- Dfa) <sup>3</sup>  |  |  |   |  |   |   |                         |
| - Interferon-β 1a sc<br>- Interferon-β 1b sc<br>- Mitoxantron<br>(- Cyclophosphamid) <sup>4</sup> | - Mitoxantron<br>(- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>   |  |  |   |  |   |   |                         |
| <b>Schub-therapie</b>   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><b>2. Wahl</b></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">- Plasmaseparation</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><b>1. Wahl</b></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">- Methylprednisolonpuls</td> </tr> </table>  |  |  | <b>2. Wahl</b>  | - Plasmaseparation   | <b>1. Wahl</b>  | - Methylprednisolonpuls                           |                         |
| <b>2. Wahl</b>  | - Plasmaseparation  |  |  |   |  |   |   |                         |
| <b>1. Wahl</b>  | - Methylprednisolonpuls   |  |  |   |  |   |   |                         |

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

<sup>1</sup> Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

<sup>2</sup> zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

<sup>3</sup> Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

<sup>4</sup> zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

beantragt Medac die Wertung von Azathioprin als Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

- 5) Medac erlaubt sich, einige wesentliche Eigenschaften einer kostengünstigen oralen Therapie mit Azathioprin in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose hervorzuheben:
- Azathioprin gilt als das am häufigsten verordnete Immunsuppressivum in der Behandlung der Multiplen Sklerose (“Azathioprine is the most widely used immunosuppressive treatment in multiple sclerosis”) [22],

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist [gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss] vielfach sinnvoll“ <b>[24]</b>,</li> <li>• Der Verordnungsanteil von Azathioprin zur MS-Langzeitbehandlung bei Versicherten der BarmerGEK betrug im Jahr 2012 in der Altersgruppe &gt;60 Jahre stattliche „17,86%“ <b>[25]</b>,</li> <li>• Azathioprin gilt in der Nutzen-Schaden-Relation als faire Alternative zu Beta-Interferonen <b>[22] [24] [25]</b>,</li> <li>• Der Einsatz von Azathioprin in der Therapie der Multiplen Sklerose kann nach Fachinformation stattfinden, wenn „die Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist“ <b>[1] [26]</b>,</li> <li>• Die Langzeitbehandlung der Multiplen Sklerose mit Beta-Interferonen führt bei 46% der Patienten zu einem Therapiewechsel oder -abbruch (28,9% wegen fehlender Wirkung und 14,7% wegen Nebenwirkungen) <b>[27] [28]</b>,</li> <li>• Angesichts des hohen Versorgungsanteils von Beta-Interferonen in der MS-Therapie ist damit das zulassungskonforme Potential für eine Azathioprin-Therapie als eine kostengünstige orale Therapie gegenüber jüngeren Oralien aus Kostenträgersicht bedeutsam.</li> </ul> <p>Aus dem Vorgenannten abgeleitet schlägt Medac eine angemessene Korrektur der Bewertung einer Azathioprin-Therapie in der schubförmig verlaufender Multipler Sklerose vor.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literaturverzeichnis

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Tabletten, Wedel April 2014:  
„Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.“
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel September 2017
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [8] Roche Pharma AG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 2, o.O. 2018
- [9] Roche Pharma AG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 3A, o.O. 2018
- [10] Roche Pharma AG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 3B, o.O. 2018
- [11] Roche Pharma AG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 4A, o.O. 2018
- [12] Roche Pharma AG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 4B, o.O. 2018
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2016-B-143 Ocrelizumab, o.O. 2016
- [14] Roche Pharma AG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 1, o.O. 2018
- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 619)
- [16] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Fingolimod (Gilenya®). Modul 2, o.O. 2015
- [17] Biogen Idec GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Tecfidera®). Modul 3A, o.O. 2014

- [18] Merck Serono Europe Ltd., Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze, London August 2014
- [19] Biogen Idec Ltd, Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm / 0,5 ml Injektionslösung, im Fertigpen, Berkshire August 2014
- [20] Filippini G et al., Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 25;4:CD012200
- [21] Montalban X et al., ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24:96-120
- [22] Casetta I et al., Azathioprine for multiple sclerosis (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003982
- [23] Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Kompetenznetz Multiple Sklerose, Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Onli-ne-Version, Stand: 22.08.2014). AWMF-Register Nr. 030/050, Klasse: S2e
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage IV (Therapiehinweise): Azathioprin, o.O. 20.6.2013  
[[https://www.g-ba.de/downloads/83-691-332/AM-RL-IV-Therapie\\_2013-06-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-332/AM-RL-IV-Therapie_2013-06-20.pdf)]
- [25] Glaeske G, Schicktanz C, BARMER GEK Arzneimittelreport 2014, hg. von der BARMER GEK: Windt R, 3.2 Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen, Siegburg 2014 (= Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 26)
- [26] Aspen Pharma Trading Ltd., Fachinformation Imurek®, Dublin Dezember 2013  
„Imurek ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Be-ta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.“
- [27] Portaccio E et al., Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2008;59:131-135
- [28] Khatri BO et al., Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon  $\beta$ -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3:355-363



## 5.6 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Datum             | 22. Mai 2018           |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab / Ocrevus® |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH   |

Am 01.02.2018 hat für Ocrelizumab auf Grundlage des von der Roche Pharma AG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.05.2018 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 619) zur Dossierbewertung von Ocrelizumab (Indikation Multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Zukünftige Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz in der Indikation Multiple Sklerose**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b>1. Zukünftige Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz der MS</b></p> <p>Das IQWiG schreibt in seinem Bericht (S. 125 Zukünftige Änderungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation), dass der pU von einer konstanten Inzidenz und Prävalenz der MS ausgeht. Das IQWiG nimmt zu dieser Aussage jedoch nicht weiter Stellung.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist von einer zukünftigen Steigerung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen. Laut einer deutschlandweiten Studie zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose, durchgeführt vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland „(...) konnte im Verlauf der Berichtsjahre 2009 bis 2015 eine stetige Zunahme der Diagnoseprävalenz beobachtet werden. Insgesamt erhöhte sich der Betroffenenanteil von 2009 bis 2015 bei beiden Geschlechtern um 29%. Im Mittel entsprach das einer jährlichen absoluten Zunahme von etwa 8.600 Erkrankungsfällen.“(1)</p> <p><b>Fazit:</b> Eine zukünftige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz in der Indikation Multiple Sklerose sollte berücksichtigt werden.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literaturverzeichnis

1. Holstiege, J., et al., Epidemiologie der Multiplen Sklerose - eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr.17/09. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.09. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>

## 5.7 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Datum             | 22.05.2018           |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab/Ocrevus® |
| Stellungnahme von | Almirall Hermal GmbH |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Die Almirall Hermal GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Multiple Sklerose und nimmt zum Verfahren Ocrelizumab/Ocrevus® Stellung.</p> <p>Ocrelizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.</p> <p>Ocrelizumab ist zugelassen 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</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA folgendermaßen festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aktive schubförmige Multiple Sklerose (RMS):<ul style="list-style-type: none"><li>• RMS1: Interferon (IFN) beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat</li><li>• RMS2: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat)</li></ul></li><li>- Frühe primär progrediente Multipler Sklerose (PPMS):<ul style="list-style-type: none"><li>• Best Supportive Care (BSC)</li></ul></li></ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
| S.13            | <p><b>1. Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erfasst über den SF-36) der Patientinnen und Patienten mit früher PPMS</b></p> <p><b>Anmerkung:</b><br/>Die primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) ist eine von Beginn an schnell fortschreitende Erkrankung mit der schlechtesten Prognose im Vergleich zu den anderen Subformen der MS und einer verminderten Lebensqualität. Bei der Betrachtung der beiden Summenscores gehen wichtige Informationen die anhand der Beurteilung der Einzelitems generiert werden können verloren, so dass die durch eine Therapie zu erreichenden Verbesserungen möglicherweise nicht erkannt werden. Neben der Beurteilung der Gesamtscores (mentale und körperliche Summenskala), ist es daher auch wichtig die Einzelkomponenten des SF-36 zu berücksichtigen [1].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>Berücksichtigung der Einzelitems des SF-36 der Patientinnen und Patienten mit früher PPMS</p> | <p><u>PPMS: SF-36</u></p> <p>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 &gt; 30 % liegt.</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
| S. 61           | <p><b>2. Bestätigung der Behinderungsprogression (erfasst über den EDSS) der Patientinnen und Patienten mit früher PPMS</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Ergebnisse zur Behinderungsprogression als nicht robust an, da für Patientinnen und Patienten die vorzeitig aus der Studie ausscheiden zwei unterschiedliche Ersetzungsstrategien zu Bestätigung der initialen Progression nach 24 Wochen zu unterschiedlichen Ergebnissen kam. Die Ergebnisse der Ersetzungsstrategie 1, in der die Patientinnen und Patienten als nicht bestätigt progredient bewertet wurden, war das Ergebnis nicht signifikant. In der Ersetzungsstrategie 2, in der die Patientinnen und Patienten als bestätigt progredient bewertet wurden, war das Ergebnis signifikant. Da einige Patienten (5% im Ocrelizumab+BSC-Arm und 11% im BSC-Arm) protokolldefinierte Schübe hatten, gibt das IQWiG zu bedenken, dass diese Patientinnen und Patienten potenziell falsch als bestätigt progredient eingestuft worden seien.</p> <p><b>Anmerkung:</b><br/>Da es sich bei der PPMS um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der die neurologischen Defizite bzw. Symptome sich irreversibel kontinuierlich verschlechtern, ist die Ersetzungsstrategie 2 eine geeignete Methode, um die nach 24 Wochen fehlende Bestätigung der Behinderungsprogression zu ersetzen. Schübe können auch bei der PPMS vereinzelt auftreten und sind auf die schleichende Verschlechterung aufgesetzt, so dass die Behinderungsprogression</p> | <p>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</p> |



Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                           | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | dennoch voranschreitet, unabhängig davon, ob vereinzelt Schübe auftreten [2,3,4,5].<br><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br>Berücksichtigung der Ersetzungsstrategie 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab | 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. |

## Literaturverzeichnis

1. Hobart J, Freeman J, Lamping D, Fitzpatrick R, Thompson A. The SF-36 in multiple sclerosis: why basic assumptions must be tested. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001;71(3):363-370. doi:10.1136/jnnp.71.3.363..
2. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2015; 8(1):3–13.
3. Raghavan, K., et al. (2015). "Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population." *Mult Scler* 21(2): 180-188
4. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology* 2014; 122:343–69
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose Entwicklungsstufe: S2e Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014 Gültig bis: 2015, Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 29.9.2017; AWMF-Registernummer: 030/050; 2015. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050.html>.

## 5.8 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22. Mai 2018  |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab/Ocrevus®  |
| Stellungnahme von | Merck Serono GmbH<br>Alsfelder Straße 17<br>64289 Darmstadt |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 02.05.2018 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Ocrelizumab auf der Internetseite des G-BAs veröffentlicht.</p> <p>Ocrelizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch einen klinischen Befund oder Bildgebung sowie bei erwachsenen 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 (1).</p> <p>Bei Ocrelizumab handelt es sich um einen humanisierten, monoklonalen Antikörper, der sich selektiv gegen CD20-exprimierende B-Zellen richtet (1).</p> <p>Im eingereichten Dossier werden drei Teilpopulationen betrachtet. Diesen wird jeweils vom G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugeordnet. In Teilpopulation A sind erwachsene RMS-Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, enthalten (2). Teilpopulation B umfasst alle erwachsenen Patienten, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS aufweisen (2). In Teilpopulation C werden alle Erwachsene mit früher primärer progredienter Multipler Sklerose (PPMS) betrachtet (2).</p> |   |

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die vom G-BA im Vorfeld festgelegte zVT sieht für Teilpopulation A Interferon-<math>\beta</math>1a (INF-<math>\beta</math> 1a), Interferon-<math>\beta</math>1b (IFN-<math>\beta</math> 1b) oder Glatirameracetat (GA), für Teilpopulation B einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN-<math>\beta</math> 1a, IFN-<math>\beta</math> 1b, GA), Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab und für Teilpopulation C die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung (best supportive care, BSC) vor (2).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt in allen drei Teilpopulationen der vom G-BA bestimmten zVT und wählt für Teilpopulation A INF-<math>\beta</math>1a, für Teilpopulation B einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (auf INF-<math>\beta</math>1a) und für Teilpopulation C BSC (2).</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Daten stammen aus drei zulassungsrelevanten, randomisierten klinischen Studien. Zwei dieser Studien (OPERA I und OPERA II) mit identischem Design und Einschlusskriterien untersuchten die Effektivität und Sicherheit von Ocrelizumab im direkten Vergleich mit INF-<math>\beta</math> 1a bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (3). Diese Daten wurden für die Teilpopulation A und B verwendet. Für die</p> |   |

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Teilpopulation C wurden die Ergebnisse aus der randomisierten placebo-kontrollierten Studie (ORATORIO) verwendet, die Effektivität und Sicherheit von Ocrelizumab bei erwachsenen Patienten mit PPMS untersuchte (4).</p> <p>Ein indirekter Vergleich wurde nicht vorgelegt.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><b>Zum Thema Vergleichstherapie/Wechsel innerhalb der Basistherapeutika bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RMS:</b></p> <p>Der pU wählte für Teilpopulation B (erwachsene Patienten, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS aufweisen) als Komparator einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika auf INF-<math>\beta</math>1a, und folgt damit der vom G-BA festgelegten zVT (3).</p> <p>Hochaktive Patienten sind laut Herstellerdossier Patienten, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie für <math>\geq 6</math> Monate mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr hatten oder eine T1 Gadolinium-anreichende Läsion aufweisen und somit Krankheitsaktivität zeigen (3).</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass die europäische Leitlinie zur klinischen Prüfung für Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose (<i>Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis</i>) keine einheitlichen Kriterien der hochaktiven Verlaufsform der Multiplen Sklerose festlegt (5). Infolgedessen existieren unterschiedliche Definitionen zur Hochaktivität bei Arzneimitteln zur Behandlung</p> | <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>der Multiplen Sklerose, die zu einem uneinheitlichen Bild eines hoch-aktiven Krankheitsverlaufs führen.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT (Wechsel innerhalb der Basistherapeutika) entspricht in diesem Fall nicht den Empfehlungen der aktuellenECTRIMS Leitlinie von 2018 (ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis). Dort wird bei Patienten, die unter Therapie mit einem Basistherapeutikum eine Krankheitsaktivität aufweisen, ein Wechsel zu effektiveren Therapien wie Fingolimod, Natalizumab oder Alemtuzumab, anstelle eines Wechsels innerhalb der Basistherapeutika, empfohlen (6). In der Leitlinie ausgewertete und aufgeführte Studien zeigen einen Vorteil beim Wechsel von GA oder Interferone auf Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab in Bezug auf die jährliche Schubrate und Anzahl der Patienten mit Schubfreiheit (6).</p> <p>Folglich ist ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika bei RMS-Patienten, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie Krankheitsaktivität zeigen, nicht mehr leitliniengerecht.</p> <p>Es ist anzumerken, dass die Gültigkeit der deutschen S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose seit</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> |



Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Oktober 2017 nicht mehr verlängert wurde, weshalb die Aussagekraft dieser im Vergleich zur aktuell gültigen europäischen Leitlinie von 2018 zur Behandlung der Multiplen Sklerose als eingeschränkt zu betrachten ist (7).</p> <p>Des Weiteren heißt es in der Verfahrensordnung des G-BAs im 5. Kapitel § 6 (2):</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.“</i> (8)</p> <p>Um den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie und der Verfahrensordnung zu entsprechen, ist auf einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als zVT für Teilpopulation B zu verzichten.</p> |   |
|                 |   |   |

## Literaturverzeichnis

- (1) European Medicines Agency. Ocrelizumab: European public assessment report [online]. 14.05.2018. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004043/WC500241126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf)
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Ocrelizumab: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.05.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2270/2018-01-10\\_Modul1\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2270/2018-01-10_Modul1_Ocrelizumab.pdf)
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Ocrelizumab: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.05.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10\\_Modul4A\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf)
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Ocrelizumab: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.05.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2275/2018-01-10\\_Modul4B\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2275/2018-01-10_Modul4B_Ocrelizumab.pdf)
- (5) European Medicines Agency. Document library [online]. 16.05.2018. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500185161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf)
- (6) ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis [online]. 14.05.2018. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.13536>
- (7) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Kapitel entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 16.05.2018. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-08\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_abgelaufen.pdf)
- (8) Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 15.05.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2018-04-12.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf)

## 5.9 Stellungnahme der NeuroTransData, Professor Braune

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22.05.2018                              |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab/Ocrevus®                    |
| Stellungnahme von | NeuroTransData, Prof. Dr. Stefan Braune |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Stefan Braune

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>NeuroTransData (NTD) ist ein unabhängiges ärztliches Netzwerk von Neurologen und Psychiatern aus der gesamten Bundesrepublik, das ca. 600.000 Patienten pro Jahr versorgt. Die Gesellschaft besteht aktuell aus 78 Praxen und 153 Gesellschaftern. Jede Praxis wird nach der ISO 9001:2008 zertifiziert und erfüllt zusätzliche qualitätssichernde medizinische und organisatorische Kriterien. Zum Zwecke der Qualitätssicherung und Versorgungsforschung betreiben die Praxen des NTD Verbundes Datenbanken für verschiedene neurologische und psychiatrische chronische Erkrankungen. Die Datenerfassung in den Praxen erfolgt in Echtzeit nach einem standardisierten Vorgehen über eine elektronische Case-reportform. Die erhobenen Daten werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Ludwig Maximilians Universität München pseudanonymisiert und so zentral gepoolt. Ärzte, Medizinische Fachangestellte und Krankenschwestern des NTD Verbundes sind für diese Datenerfassung speziell ausgebildet und qualifiziert. Strukturen und Abläufe der NTD Datenbanken sind von der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer gemäß § 15 der Berufsordnung für Ärzte Bayern geprüft und mit Bescheid vom 14.06.2012 für ethisch korrekt beurteilt worden.</p> <p>Ocrelizumab stellt mit seiner Zulassung bei RMS und PPMS eine wichtige Ergänzung des therapeutischen Repertoires bei diesen</p> |   |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Stefan Braune

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Erkrankungen dar, ist bei PPMS sogar die einzige Therapieoption.</p> <p>Innerhalb des NeuroTransData Netzwerkes wurden zwischen 2010 und 2016 etwa 6.000 GKV-Patienten pro Jahr mit RMS (RRMS und schubförmige SPMS) und ca. 200 GKV-Patienten pro Jahr mit PPMS behandelt, entsprechend etwa 88% bzw. 2.5% aller MS-Patienten pro Jahr in der Betreuung unseres Netzwerkes. In der Datenbank sind in diesem Zeitraum 39.293 Patientenjahre für RMS und 1.304 Patientenjahre für PPMS dokumentiert.</p> <p>Unsere Stellungnahme fokussiert auf die Zulassung und Bewertung von Ocrelizumab bei der Indikation PPMS.</p> <p>Aufgrund der aufkommenden Diskussion zu einer Altersbegrenzung bei 55 Jahren bei der Zulassung von Ocrelizumab bei der Indikation PPMS verweisen wir darauf, dass das Median-Alter dieser Population bei 59,11 Jahren liegt, wobei ca. 68% aller Patienten älter als 55 Jahre sind. Ein Ausschluss älterer Patienten ist nicht gerechtfertigt. Bisher wurden ältere Patienten zurecht bei keinem anderen MS-Therapeutikum mit gleichen Einschlusskriterien in den Zulassungsstudien von der Therapie ausgeschlossen.</p> <p>Der EDSS liegt bei unseren PPMS Patienten im Median bei 5.72, was eine deutliche Behinderung und Einschränkung bei der Partizipation und Selbstständigkeit bedeutet. Etwa 10% der Patienten zeigen eine EDSS Verschlechterung pro Kalenderjahr. In einem Zeitraum von 7 Jahren verschlechtert sich der EDSS bei</p> |   |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Stefan Braune

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>51.4% der Patienten. Dies ist in Anbetracht des hohen EDSS in der Population äußerst kritisch, da bereits geringe Verschlechterungen eine große Auswirkung auf Mobilität und Selbstständigkeit haben. Dabei sind die Anteile der Patienten über und unter 55 Jahren mit Verschlechterung des EDSS in etwa gleich häufig. Um so erfreulicher ist die gute Wirksamkeit von Ocrelizumab auf EDSS Progression und Mobilität.</p> <p>Unverständlich ist, warum in der Nutzenbewertung Tabelle 35, Seite 87 das studienimmanente Verzerrungspotenzial für das Ergebnis Behinderungsprogression als niedrig eingeschätzt wird, dann aber auf Seite 91 festgestellt wird „Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt und für alle übrigen die Endpunkte jeweils maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“ Dies ist unpassend, da sich die funktionelle Relevanz der geringeren 12Wochen- und 24Wochen-bestätigten EDSS-Progression für die Patienten auch im 25foot-walk Test statistisch signifikant abbildet und so die Validität und Relevanz des EDSS Ergebnisses unterstützt. Bisher konnte für keine andere Substanz bei der Indikation PPMS ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Behinderung nachgewiesen werden.</p> <p>Bei Nachweis eines signifikanten Nutzens für Behinderungsprogression und Mobilität für Ocrelizumab gegenüber BSC bleibt unverständlich, dass sich daraus „für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS ein Hinweis auf</p> | <p>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.</p> <p>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 Morbiditätsendpunkten konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Stefan Braune

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>einen geringeren Nutzen von Ocrelizumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSc“ ergeben soll.</p> <p>Unabhängig von der Nutzenbewertung ist nicht nachvollziehbar, warum sich die Indikation auf Patienten mit PPMS und Nachweis von MRI-Aktivität beschränken soll. Die Wirksamkeit von Ocrelizumab ist auch bei Patienten ohne MRI-Aktivität in Subgruppenanalysen nachgewiesen. Dass die Wirkung von Krankheits-modifizierenden Substanzen bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität deutlicher ausfällt als bei niedriger Krankheitsaktivität ist seit den Zulassungsstudien von Interferonen im letzten Jahrhundert bekannt und hat bisher zurecht nie zur Rechtfertigung eine Beschränkung der Indikation, d.h zum Ausschluss von Patientengruppen mit ebenfalls nachgewiesener Wirksamkeit der Substanzen, qualifiziert.</p> <p>Nachdem die FDA diese ungerechtfertigte Patientenselektion in der Indikation für Ocrelizumab in den USA nicht vorgenommen hat, dürfte diese Einschränkung in Deutschland juristisch nicht standhalten gemäß dem sog. „Nikolaus-Beschluss“ des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Az.: 1 BvR 347/98).</p> <p>Patienten mit PPMS sind auf Ocrelizumab als einzige Therapieoption mit Wirksamkeitsnachweis angewiesen. Folgt man den Bewertungen des IQWiG sind die Kriterien für einen zumindest geringen Zusatznutzen erfüllt.</p> | <p>In der Kategorie Nebenwirkungen kann weder ein Vor- noch ein Nachteil für Ocrelizumab + BSC gegenüber BSC abgeleitet werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: NeuroTransData

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literaturverzeichnis



## 5.10 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum             | 23. Mai 2018                    |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab / Ocrevus®          |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| Als Hersteller und Vertreiber der Wirkstoffe Alemtuzumab (Lemtrada®) und Teriflunomid (Aubagio®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ocrelizumab (Ocrevus®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose Stellung nehmen. |   |
|  |   |
|  |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

| Seite,<br>Zeile       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------------|--|---|
| Dossier Modul 3A S.26 | <p>Anmerkung:</p> <p>Auf S. 26 des Modul 3A des Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ocrelizumab (Ocrevus®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose ist Folgendes zu entnehmen:</p> <p>„Die Infusion von Alemtuzumab (Lemtrada®) erfolgt in zwei Behandlungsphasen. Im ersten Jahr werden je 12 mg/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen infundiert, während im zweiten Jahr je 12 mg/Tag noch an drei aufeinander folgenden Tagen gegeben werden (10).“</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sanofi möchte anmerken, dass in der aktuellen Fachinformation (Stand Dezember 2017) von Alemtuzumab (Lemtrada®) eine dritte und vierte Behandlungsphase nach Bedarf aufgenommen wurde. Der Abschnitt 4.2. (Dosierung und Art der Anwendung) in der Fachinformation wurde u.a. um den folgenden Passus ergänzt:</p> <p>„Bis zu zwei zusätzliche Behandlungsphasen können nach Bedarf in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1):</p> | <p>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.</p> <p>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:</p> <p>Bei Alemtuzumab können gemäß Fachinformation bis zu zwei weitere Behandlungsphasen nach Bedarf in Betracht gezogen werden.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi

| Seite, Zeile                 | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|------------------------------|---|--|
|                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dritte oder vierte Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht mindestens 12 Monate nach der vorherigen Behandlungsphase bei Patienten mit MS-Krankheitsaktivität, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).“ (Sanofi Genzyme 2013)</li> </ul> <p>Sanofi bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Änderung.</p>  |  |
| Dossierbewertung A18-06 S.92 | <p>Anmerkung:<br/>Auf S. 92 der Dossierbewertung A18-06 zu Ocrelizumab (Ocrevus®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose ist Folgendes zu entnehmen:</p> <p>„In der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1 zeigt sich für den Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse mit Ersetzungsstrategie 2 zeigt hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Die Ergebnisse sind somit nicht robust.“</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Auch wenn in der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1 für den Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte, zeigt sich jedoch auch in dieser Gruppe zumindest ein numerischer Vorteil von Ocrelizumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (26,3% zu 29,1%). Die Analyse mit Ersetzungsstrategie 2 zeigt sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass Ocrelizumab + BSC einen positiven Effekt gegenüber Placebo + BSC auf die Behinderungsprogression (EDSS basiert) hat.</p> | <p>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.</p> |

## **Literaturverzeichnis**

Sanofi Genzyme (2013). Fachinformation von LEMTRADA 12mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2017].

### 5.11 Stellungnahme der Biogen GmbH

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Datum             | 23.05.2018             |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab / Ocrevus® |
| Stellungnahme von | Biogen GmbH            |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 02.05.2018 wurde für Ocrelizumab (Ocrevus®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte - Nr. 619) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf folgende Anwendungsgebiete:</p> <p><i>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).</i></p> <p><i>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).</i></p> <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt mehrere Arzneimittel, die zur Behandlung der schubförmigen bzw. schubförmig-remittierenden MS zugelassen sind und die sowohl für die mild-moderaten Verlaufsformen (Avonex®, Plegridy®, Tecfidera®) als auch für die hochaktive Verlaufsform (Tysabri®) empfohlen sind. Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Ocrevus® betroffen und beteiligt sich an dem Stimmnahmeverfahren.</p> |   |
| <p><b>Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT</b></p> <p>Der G-BA hat sich erneut für eine unveränderte Weiterschreibung der Vergleichstherapien für die RMS entschieden und folgt somit früheren</p>   |   |



Stellungnehmer: Biogen

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Beschlüssen. Wie auch schon in den ersten Bewertungen von MS-Medikamenten wurden erneut Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes als zVT bei nicht vorbehandelten Patienten und bei vorbehandelten Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, benannt. Inzwischen gehören die Wirkstoffe Teriflunomid (zugelassen 2013; [1]) und Dimethylfumarat (zugelassen 2014, [2]) jedoch ebenfalls zum anerkannten medizinischen Standard in der Behandlung der schubförmig-remittierenden MS. Beide Substanzen sind in allen einschlägigen Leitlinien als Behandlungsoptionen in dieser Indikation aufgeführt und empfohlen [3-6]. Gemäß den Kriterien zur Auswahl der zVT soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Dies ist sowohl bei Teriflunomid als auch bei Dimethylfumarat der Fall. Die Argumentation des G-BA, dass bei beiden Arzneimitteln kein Zusatznutzen belegt sei, ist insofern nicht stichhaltig, da zu Interferon beta-1a und -1b sowie zu Glatirameracetat ebenfalls kein Zusatznutzenbeschluss vorliegt (diese Substanzen waren schon vor der Implementierung der frühen Nutzenbewertung/AMNOG in Vertrieb und unterlagen somit keiner Bewertung durch den G-BA). Für Patientenpopulation b (<i>Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i>) wurden Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) als zVT benannt. Auch in diesem Zusammenhang müssten die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat ergänzt werden.</p> <p>Da die Vergleichstherapie den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet widerspiegeln soll, ist es unverständlich, dass die</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Biogen

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| zVT in Teilen erneut ausschließlich auf die länger im Markt befindlichen Therapieoptionen limitiert wurde.   |   |
| <p><b>Bewertung und Berücksichtigung von Endpunkten</b></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung die Endpunkte ‚Krankheitsschübe‘ und ‚bestätigte Krankheitsprogression‘ jeweils über den <i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) erhoben und die jeweiligen Funktionssysteme in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingestuft. Zudem hat das IQWiG den Endpunkt ‚Zeit bis zum 1. Schub‘ nicht eingeschlossen und nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Biogen nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die meist zu einer bleibenden Behinderung führt [7; 8].</p> <p>Die Schubraten sind dabei im frühen Erkrankungsverlauf generell meist höher als in späteren Phasen. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich nach einem Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens einen Punkt auf der EDSS-Skala [9]. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-</p> |   |

Stellungnehmer: Biogen

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [10]. Aktuelle Studien sprechen dafür, dass es ein therapeutisches Zeitfenster gibt, in dem der Krankheitsverlauf der MS am besten beeinflussbar ist. In einer Analyse der langfristigen Krankheitsverläufe von 1.600 Patienten mit initial schubförmiger MS zeigten Leray et al., dass die Dauer der Phase bis zum Erreichen des DSS-Wertes von 3 (Disability Status Scale nach Kurtzke) mit 3 – 15 Jahren hochvariabel ist. Unabhängig von der Erkrankungsdauer bis DSS 3 war eine schwere Behinderung (DSS 6) im Mittel nach weiteren 5 Jahren eingetreten [11].</p> <p>Jede Art von Schub stellt ein schwerwiegendes Symptom bzw. mindestens eine schwerwiegende Folgekomplikation dar. Je länger ein Schub bzw. der erste Schub verhindert werden kann, desto langsamer ist die Progression der Erkrankung zu erwarten.</p> <p>Darum sollte in Betracht gezogen werden, die Endpunkte ‚Krankheitsschübe‘ und ‚bestätigte Krankheitsprogression‘, jeweils erhoben über die EDSS und die jeweiligen Funktionssysteme, in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen einzubeziehen und den Endpunkt ‚Zeit bis zum 1. Schub‘ zu berücksichtigen.</p> |   |
| <p><b>Unterteilung des Zusatznutzen nach Alter</b></p> <p>Das IQWiG stellt in der Patientenpopulation 1 ‚Erwachsene mit RMS die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist‘ einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten &lt; 40 Jahre und einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen bei Patienten ≥ 40 Jahre fest.</p>  |   |

Stellungnehmer: Biogen

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Biogen nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die Patientenunterteilung nach dem Alter ist medizinisch nicht nachvollziehbar. Es gibt keine medizinischen Hinweise darauf, dass Patienten in Abhängigkeit von ihrem Alter unterschiedlich von den verfügbaren Behandlungsalternativen profitieren bzw. altersadjustierte Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden sollen. Keine Leitlinie verweist auf eine altersadjustierte Behandlung [3-6]. Vielmehr ist die Behandlung der Patienten und die Wahl der entsprechenden Therapie patientenindividuell anhand der jeweiligen patientenindividuellen Faktoren zu treffen.</p> <p>Aufgrund der komplexen und dynamischen Pathophysiologie ist der klinische Verlauf der MS selbst zwischen Patienten mit scheinbar ähnlichen Grund- und Erkrankungscharakteristika nicht vorhersagbar [12]. Verlaufparameter wie Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe, Behinderungsprogression und Verlust von Nervensubstanz in Gehirn und Rückenmark sind stark individuell geprägt. Vor allem in der Frühphase der Erkrankung (Disability Status Scale [DSS] &lt;3) mit einer hohen inflammatorischen Aktivität verläuft die Progression unterschiedlich schnell.</p> <p>Therapieentscheidungen in der MS sind daher komplex. Sie erfordern zu jedem spezifischen Zeitpunkt der Erkrankung die Einbeziehung von Krankheitsverlauf, von patientenindividuellen Faktoren und eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung [12].</p> | <p><u>RMS1: Krankheitsschübe (EDSS basiert)</u></p> <p>Aus den Subgruppenanalysen ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (präspezifizierter Trennpunkt &lt; 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 &lt; 40-Jährigen größer ausgeprägt als in der Patientengruppe der ≥ 40-Jährigen.</p> <p>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.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

| Seite,<br>Zeile      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|--|---|
| S. 114<br>und<br>115 | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Akzeptanz der Responderanalysen bei den Instrumenten EQ-5D VAS und SF-36</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt sowohl bei der Bewertung des Endpunkts ‚Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)‘ als auch des Endpunkts ‚36-item Short Form Health Survey (SF-36)‘ in der Dimension Lebensqualität nicht die vom Hersteller vorgelegten Responderanalysen.</p> <p>Biogen nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Zum einen umfasst die Beurteilung der klinischen Relevanz, ob ein Unterschied zwischen zwei Therapiealternativen bei einem patientenrelevanten Endpunkt groß genug ist, um eine allgemeine Anwendung der besseren Alternative zu empfehlen. Zum anderen kann bei der Beurteilung der klinischen Relevanz aber auch die Fragestellung vorliegen, ob eine Veränderung für einzelne Patientinnen und Patienten relevant ist. Soweit eine solche Responderanalyse zur Betrachtung von Gruppenunterschieden führt, sind für das IQWiG gemäß Methodenpapier beide Konzepte für die Bewertungen von Bedeutung [13].</p> | <p><u>SF-36</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Irrelevanz-bereiches, weshalb eine klinische Relevanz des gemessenen Effektes nicht abgeleitet werden kann. Für den MCS ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Der SF-36 Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden ihrerseits zum <i>Mental Component Summary (MCS)</i> und <i>Physical Component Summary (PCS)</i> zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Eine Zunahme des Summenscores entspricht einer verbesserten Lebensqualität [14]. Der Schwellenwert von 5 Punkten wurde bisher vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt [15].</p> <p>Der EQ-5D ist ein standardisierter, valider Fragebogen zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands durch den Patienten [16]. Die visuelle Analogskala (VAS) umfasst den Wertebereich von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik. Der Schwellenwert von 10 bzw. 7 mm wurde vom IQWiG bereits als angemessenes Kriterium, z. B. in der Onkologie, akzeptiert [17]. Auch bei der MS handelt es sich um eine progressive Erkrankung, die von schweren Symptomen begleitet wird. Es ist von einer massiven Einschränkung des Gesundheitszustandes auszugehen und es erschließt sich nicht, warum eine deutliche Verschlechterung um 7 bzw. 10 mm im EQ-5D nicht als klinisch relevanter Unterschied gewertet wird.</p> | <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zudem Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 5 Punkten im Dossier dargestellt. Eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die MCS zeigen sich in der Metaanalyse der OPERA-Studien in keiner Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>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 <math>\geq 5</math> Punkte) ohne Ersetzung der fehlenden</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>Akzeptanz der Responderanalysen bei EQ-5D und SF-36.</p>  | <p>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.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>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.</p> |

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|                 |  | 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. |



## Literaturverzeichnis

1. Sanofi Genzyme GmbH Stand: Juni 2017. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten.
2. Biogen Idec Ltd Stand: Februar 2018. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln.
3. Gold, R. 2014. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
4. Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., Pilling, S., Selmaj, K., Siva, A., Sorensen, P. S., Sormani, M. P., Thalheim, C., Wiendl, H. & Zipp, F. 2018.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 25, 215-37.
5. Marziniak, M., Ghorab, K., Kozubski, W., Pflieger, C., Sousa, L., Vernon, K., Zaffaroni, M. & Meuth, S. G. 2016. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord*, 8, 35-44.
6. Scolding, N., Barnes, D., Cader, S., Chataway, J., Chaudhuri, A., Coles, A., Giovannoni, G., Miller, D., Rashid, W., Schmierer, K., Shehu, A., Silber, E., Young, C. & Zajicek, J. 2015. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*, 15, 273-9.
7. Compston, A. & Coles, A. 2002. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 359, 1221-31.
8. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L. & Milanov, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 13, 700-22.
9. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255, 280-7.
10. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 133, 1914-29.
11. Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J. & Edan, G. 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133, 1900-13.
12. Pardo, G. & Jones, D. E. 2017. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*, 264, 2351-74.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. Köln.
14. Ware J. E. 2000. SF-36 Health Survey Update. *SPINE*, 25, 3130-9.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse).
16. Van Reenen, M., Oppe, M., 2015. EQ-5D-3L User Guide. *Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument*. The EuroQol Group.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018. Ribociclib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-45.

## 5.12 Stellungnahme Professor Hemmer

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 23.5.2018   |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab   |
| Stellungnahme von | Bernhard Hemmer in Abstimmung mit dem Vorstand des Krankheitsorientierten Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und die Arbeitsgruppe für klinische Studien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b><u>Allgemeine Anmerkungen:</u></b></p> <p><b>Vergleich von Ocrelizumab und Rituximab</b></p> <p>Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20 Molekül richtet und zu einer langanhaltenden Depletion zirkulierender B-Zellen führt. Ocrelizumab wurde als humanisierter Antikörper als Nachfolgesubstanz von Rituximab entwickelt und bindet in ähnlicher Weise das CD20 Moleküls (Bindungsstelle Rituximab Aminosäuren 165-182, Ocrelizumab 165-180)<sup>1</sup>. Die Weiterentwicklung des Antikörpers Ocrelizumab bei Multipler Sklerose (MS) wurde durch die zu erwartende geringere Rate von Nebenwirkungen (insbesondere Infusionsreaktionen) begründet. Initial wurde Ocrelizumab für die Therapie der rheumatoiden Arthritis und der MS in Studien geprüft. Im Verlauf wurden die Studien zur rheumatoiden Arthritis aufgrund von Sicherheitsrisiken (schwerwiegende, z.T. tödlich verlaufende Infektionen) eingestellt und die Substanz nur für die MS weiterentwickelt<sup>2</sup>.</p> <p>Für Rituximab liegen Daten einer Phase II Studie für schubförmig verlaufende MS (RMS) und einer Phase II Studie für primär progrediente MS (PPMS) vor<sup>3,4</sup>. Die RMS Studie zeigte gegenüber Placebo einen signifikanten Effekt im Hinblick auf den primären und die sekundären Endpunkte. Bei PPMS wurde der primäre Endpunkt gegenüber Placebo nicht erreicht. Die Studie hatte allerdings nur eine geringe Power, um den primären Endpunkt zu erreichen. Allerdings fanden sich Therapieeffekte in einer vordefinierten Untergruppe von jüngeren Patienten (&lt;51 Jahre) und Patienten mit Nachweis aktiver Herde im cerebralen MRT. Die Ergebnisse dieser Studien dienen als Grundlage für die Planung späterer Studien mit Ocrelizumab<sup>5-7</sup>, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit CD20 Antikörpern bei RMS und mit Einschränkung bei</p> |   |

Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>PPMS erstmals mit einem hohen Evidenzgrad belegen konnten. Zur Wirkung und Nebenwirkung von Rituximab liegen inzwischen Ergebnisse von großen Registerstudien vor, die eine hohe Wirksamkeit von Rituximab bei gutem Sicherheitsprofil nahelegen<sup>8-11</sup>. Aktuell werden in Schweden mehr als 4000 MS Patienten, z.T. schon seit mehr als 5 Jahren, erfolgreich mit Rituximab behandelt (in der Regel 500mg i.v. alle 6 Monate). Ein gutes Sicherheitsprofil von Rituximab wird auch durch Langzeitstudien bei Rheumatoider Arthritis und lymphoproliferativen Erkrankungen nahegelegt<sup>12,13</sup>.</p> <p>Eine potentielle Nebenwirkung der Behandlung mit CD20 Antikörpern stellen akute Infusionsreaktionen dar. Klinisch relevant sind vor allem Grad 3 (schwer), 4 (lebensgefährlich) und 5 (Tod) Reaktionen. Allerdings wurden im Studienprogramm mit MS weder unter Ocrelizumab noch Rituximab Grad 4 und 5 Reaktionen beobachtet<sup>3-7</sup>. Für Grad 3 Reaktionen zeigten sich leichte Unterschiede mit einer Rate für Ocrelizumab von 1,2-2,4% versus Rituximab von 5,8-7,2%. Allerdings sind die Studien im Hinblick auf die Infusionsreaktionen nicht direkt vergleichbar, da nach dem Studienprotokoll vor der Ocrelizumab Gabe eine Behandlung mit 100mg Methylprednisolon erfolgte<sup>5-7</sup>. Außerdem durften die Ärzte Antipyretika und Antiphlogistika einsetzen. In den Rituximab Studien bei MS war eine Methylprednisolon Gabe im Protokoll nicht vorgesehen, obwohl eine Vortherapie mit Methylprednisolon einen erwiesenen Effekt auf die Prävention von Infusionsreaktionen hat<sup>14</sup>. Im Alltag werden Infusionsreaktionen unter beiden Substanzen selten beobachtet und stellen nach unserer Ansicht kein relevantes Problem dar. Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen bei anderen Indikationen wie Rheumatoider Arthritis oder lymphoproliferativer Erkrankungen, wo Rituximab trotz ausgelaufenem Patentschutz und der Verfügbarkeit von voll humanisierten CD20 Antikörpern weiterhin der mit Abstand am häufigsten eingesetzte CD20 Antikörper ist.</p> |   |

Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die darüber hinaus diskutierte möglicherweise höhere Rate von neutralisierenden Antikörpern unter Rituximab im Vergleich zu Ocrelizumab scheint klinisch bei MS und anderen Erkrankungen nicht relevant zu sein<sup>15</sup>.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich in den Zulassungsstudien mit Ocrelizumab eine erhöhte Malignomrate im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Vergleichbare Nebenwirkungen wurden unter Rituximab bei MS und anderen Erkrankungen bisher nicht berichtet<sup>12,13</sup>. Da die Erhöhung der Malignomrate unter Ocrelizumab nur gering ausgeprägt ist und so nicht unter Rituximab beobachtet wurde, bleibt unklar, ob es sich um Therapie-assoziierte Nebenwirkungen handelt oder ein statistisches Zufallsergebnis darstellt. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass das Ocrelizumab Programm bei Rheumatoider Arthritis wegen Infektionen beendet wurde, die in dieser Form in den Rituximab Studien nicht gesehen wurden. Dies könnte insbesondere bei Patienten mit schlechterer Immunitätslage (z.B. ältere Patienten, Patienten mit unterschiedlichen Vortherapien) relevant sein.</p> <p><b>Zusammenfassend ergeben sich nach dem Wirkmechanismus, dem Effekt auf zirkulierende B-Zellen, den Ergebnissen der klinischen Studien und dem Nebenwirkungsprofil bei MS keine Hinweise für einen grundsätzlichen Unterschied der beiden Substanzen. Dies deckt sich auch mit den klinischen Erfahrungen außerhalb von kontrollierten Studien. Wir halten es deshalb für sinnvoll, die Verfügbarkeit eines weitgehend gleichwertigen aber formal nicht für die MS zugelassenen aber deutlich günstigeren Medikaments, bei der Preisfindung von Ocrelizumab mit zu berücksichtigen.</b></p> |   |
|   |   |

Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b><u>Anmerkungen zur Indikation RMS</u></b></p> <p><b>Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</b></p> <p><b>Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</b></p> <p>Die Wirksamkeit von Ocrelizumab wurde bei schubförmiger MS in einer Phase II und 2 Phase III Studien untersucht<sup>6,7</sup>. Nach einer positiven Phase II Studie mit Placebo und Interferon-beta Vergleichsgruppen konnte in den identischen, parallel durchgeführten Phase III Studien mit Ocrelizumab eine signifikante Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a (s.c. 3x wöchentlich) bei MS Patienten mit mindestens zwei Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss oder einem Schub im Jahr zuvor belegt werden. Auch hinsichtlich der Behinderungsprogression zeigten sich in beiden Studien konsistente signifikante Effekte. Allerdings zeigt sich, wie bei den meisten MS Immuntherapeutika, ein Alterseffekt mit deutlicheren Therapieeffekten unter 40 Jahren und geringeren Effekten bei älteren Patienten<sup>16</sup>.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind eine leicht erhöhte Rate von Infusionsreaktionen (siehe oben) und eine über alle Ocrelizumab Studien hinweg leicht erhöhte Malignomrate zu erwähnen (siehe oben). Unklar bleiben die Langzeiteffekte durch eine anhaltende und tiefgreifende B Zell Depletion mit z.T. erheblicher Absenkung der Immunglobulinspiegel im Blut.</p> <p>Unklar bleibt auch, ob die aktuell eingesetzte Dosis von Ocrelizumab hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen optimal gewählt ist.</p> |   |

Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Erfahrungen mit Rituximab und die Ergebnisse der Phase II Studien mit Ofatumumab, einem weiteren CD20 Antikörper, der an eine andere Domäne bindet, deuten darauf hin, dass eine vergleichbare Wirkung auch mit niedrigeren Dosen von CD20 Antikörpern erzielt werden kann<sup>17</sup>. Insbesondere in der Langzeitanwendung dürfte dies auch mit einer geringeren Nebenwirkungsrate verbunden sein.</p> <p>„Zusammenfassend befürworten wir die Einschätzung des IQWiG, dass die Therapie mit Ocrelizumab von Zusatznutzen ist bei</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erwachsenen mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie und</li><li>- Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</li></ul> <p><b><i>Wir weisen aber darauf hin, dass die Wirksamkeit und Sicherheit nur für den Zeitraum von zwei Jahren belegt ist. In Analogie mit den Daten zu Rituximab aus nicht-kontrollierten Studien ist aber von einer längeren Wirksamkeit auszugehen. In Anbracht der bisher ungeklärten Langzeitwirkung der Therapie und offener Fragen zur optimalen Dosis von Ocrelizumab im Hinblick auf Wirkung und Nebenwirkung, sehen wir eine Indikation für Ocrelizumab bei RMS in erster Linie bei Patienten mit hochaktivem Verlauf oder bei klinisch und kernspintomographisch nachgewiesener Krankheitsaktivität unter der Therapie mit einer Substanz für milde/moderate Krankheitsverläufe (z.B. Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Teriflunomid). Eine differenzierte Betrachtung altersabhängiger Therapieeffekte halten wir auch bei RMS für sinnvoll.</i></b></p> |   |



Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b><u>Anmerkungen zur Indikation PPMS</u></b></p> <p><b>Erwachsene mit früher PPMS</b></p> <p>In der Phase III Studie mit Ocrelizumab wurden nur PPMS Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 55 Jahren alt waren und bei einem EDSS von <math>\leq 5,0</math> nicht länger als 10 Jahre und bei einem EDSS <math>&gt; 5,0</math> nicht länger als 15 Jahre erkrankt waren<sup>5</sup>. Darüber hinaus mussten alle Patienten Hinweise auf eine autochthone intrathekale IgG Synthese im Liquor zeigen. Ocrelizumab zeigte in dieser Studie einen positiven Effekt auf die Behinderungsprogression. Auch hier zeigten Subgruppenanalysen, dass jüngere Patienten (jünger als 45 Jahre) und Patienten mit Zeichen entzündlicher Aktivität im cerebralen MRT (z.B. kontrastmittelanreichernden Läsionen) am besten von der Therapie mit Ocrelizumab profitieren. Insgesamt war der Effekt auf die Behinderungsprogression allenfalls moderat ausgeprägt und besonders prominent zwischen Woche 12 und 36. Jenseits der 36. Woche verliefen die Kaplan-Meier Kurven weitgehend parallel, so dass sich hier keine eindeutigen Hinweise für zusätzliche Effekte jenseits der 36. Woche fanden. Der Haupteffekt von Ocrelizumab wird wahrscheinlich durch eine frühe Hemmung entzündlicher Aktivität bedingt, die insbesondere bei jüngeren Patienten und in der Frühphase der Erkrankung zur Progression beitragen kann aber diesen Prozess nicht maßgeblich bestimmt. Die bei der PPMS beobachtete kontinuierliche Krankheitsprogression, die weitgehend unabhängig von nachweisbarer entzündlicher Aktivität (z.B. überlagerte Schub- und MRT Aktivität) stattfindet, scheint durch die Therapie kaum beeinflusst zu werden. Parallel hierzu geht die Therapie mit einem potentiell erhöhten Infektions- und Tumorrisiko einher. Die insgesamt nur milden bis moderaten Effekte auf die Krankheitsprogression, die jenseits des 45. Lebensjahrs deutlich abnehmen, und eine im Alter steigenden Anfälligkeit für potentielle</p> |   |

Stellungnehmer: Bernhard Hemmer

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Nebenwirkungen sollte bei der Bewertung und dem Einsatz von Ocrelizumab beachtet werden.</p> <p><b><i>Zusammenfassend können wir die Einschätzung des IQWiG nachvollziehen, dass es bei der Behandlung der PPMS mit Ocrelizumab nur geringe Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber dem best-supportive care gibt.</i></b></p> <p><b><i>Bei Patienten mit früher PPMS mit Nachweis von entzündlicher Aktivität im ZNS ist nach unserer Ansicht eine Behandlung mit Ocrelizumab gerechtfertigt. In dieser Patientengruppe sehen wir einen geringfügigen Zusatznutzen durch die Studien dokumentiert. Wir weisen aber darauf hin, dass die Therapieeffekte jenseits des 45. Lebensjahrs nur noch gering ausgeprägt sind. Der Einsatz in der Praxis sollte deshalb wegen den potentiell altersabhängigen und bisher möglicherweise unterschätzen Langzeitwirkungen strikt auf frühe PPMS Patienten beschränkt werden.</i></b></p> | <p>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.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hemmer

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Referenzen

1. Klein, C. *et al.* Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs* **5**, 22–33 (2013).
2. Emery, P. *et al.* Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: Results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS One* (2014). doi:10.1371/journal.pone.0087379
3. Hawker, K. *et al.* Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann. Neurol.* **66**, 460–471 (2009).
4. Hauser, S. L. *et al.* B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **358**, 676–688 (2008).
5. Montalban, X. *et al.* Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **376**, (2017).
6. Hauser, S. L. *et al.* Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **376**, (2017).
7. Kappos, L. *et al.* Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **378**, 1779–1787 (2011).
8. Neurol, P. F. A. Rituximab vs fingolimod after natalizumab in MS : also consider PML risk. 3–5 (2016).
9. Granqvist, M. *et al.* Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* **75**, 320–327 (2018).
10. Spelman, T., Frisell, T., Piehl, F. & Hillert, J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult. Scler. J.* 135245851771366 (2017). doi:10.1177/1352458517713668
11. Naismith, R. T. *et al.* Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* **74**, 1860–7 (2010).
12. Van Vollenhoven, R. F., Fleischmann, R. M., Furst, D. E., Lacey, S. & Lehane, P. B. Longterm safety of rituximab: Final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J. Rheumatol.* **42**, 1761–1766 (2015).
13. Fleury, I. *et al.* Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* **27**, 390–397 (2016).
14. Buch, M. H. *et al.* Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 909–920 (2011).
15. Nicky Dunn, Alexander Juto, Malin Ryner, Ali Manouchehrinia, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult. Scler. J.* **23**, 153–156 (2017).
16. Weideman, A. M., Tapia-Maltos, M. A., Johnson, K., Greenwood, M. & Bielekova, B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front. Neurol.* **8**, 1–12 (2017).
17. Gasperi, C., Stüve, O. & Hemmer, B. B cell-directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* **6**, (2016).

## **Interessenkonflikte**

*Bernhard Hemmer war als wissenschaftlicher Berater in Advisory Boards für F. Hoffmann-La Roche Ltd, Novartis, Bayer AG, and Genentech tätig; Er arbeitet als DMSC Mitglied for AllergyCare und TG Therapeutics; Er oder seine Institution haben Srecherhonorare von Biogen Idec, Teva Neuroscience, Merck Serono, Medimmune, Novartis, Desitund F. Hoffmann-La Roche Ltd erhalten; Seine Institution hat Forschungsmittel von Chugai Pharmaceuticals und Hoffmann-La-Roche erhalten; Er hät zwei Patente („detection of antibodies and T cells against KIR4.1 in a subpopulation of MS patients“, „genetic determinants of neutralizing antibodies to interferon  $\beta$ “).*

*Die Interessenkonflikte wurden 2017 von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im Rahmen der Autorenbewertung der neuen MS Leitlinie geprüft und als gering eingestuft.*

### 5.13 Stellungnahme des vfa

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 23.05.2018  |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab (Ocrevus®)  |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin<br>Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.05.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den neuen Wirkstoff Ocrelizumab (Ocrevus®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Ocrelizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Zudem ist Ocrelizumab zugelassen 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. Für die PPMS-Patienten steht mit Ocrelizumab erstmalig eine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen. Für (1.) RMS-Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte RMS-Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, legte der G-BA Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat fest. Für (2.) RMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wurde Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder Wechsel innerhalb der Basistherapeutika festgelegt. Für (3.) PPMS-Patienten legte der G-BA Best-Supportive-Care als zVT fest.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Nutzenbewertung ebenfalls drei Fragestellungen, die sich aus der Festlegung der zVT ergeben.</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Für (1.) sieht das IQWiG auf Basis von zwei RCTs (OPERA I und OPERA II) einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten &lt; 40 Jahre bzw. geringen Zusatznutzen für Patienten = 40 Jahre. Der Zusatznutzen ergibt sich dabei aus der Abwägung der positiven Effekte bei Krankheitsschüben, schwerwiegenden und spezifischen (grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle) unerwünschten Ereignissen sowie einem negativen Effekt beim spezifischen unerwünschten Ereignis (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion).</p> <p>Für (2.) sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hier ergibt sich der Zusatznutzen aus der Abwägung der positiven Effekte bei Krankheitsschüben und einem spezifischen unerwünschten Ereignis (grippeähnliche Erkrankung) sowie einem negativen Effekt beim spezifischen unerwünschten Ereignis (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion).</p> <p>Für (3.) PPMS-Patienten wurde auf Basis einer RCT (ORATORIO) ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen attestiert. Hier sah das IQWiG lediglich einen negativen Effekt beim spezifischen unerwünschten Ereignis (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion).</p> |   |
| <p><b>Bewertung der Patientengruppe (1): Unterteilung in Subgruppen bezüglich des Alters ohne hinreichende Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</b></p> <p>In der Nutzenbewertung attestiert das IQWiG einen positiven Effekt im Endpunkt „Krankheitsschübe“ lediglich für die Subgruppe der Patienten „&lt; 40 Jahre“ Für die Subgruppe der Patienten „≥ 40 Jahre“ sei dagegen der Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>  |   |



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Begründet wurde die dies zum einen mit einer Effektmodifikation für das Alter (p-Wert der Interaktion 0,02; Rate Ratio für &lt; 40 Jahre 0,44 [0,33; 0,58] bzw. Rate Ratio für ≥ 40 Jahre bei 00,73 [0,53; 0,99]). Da zum anderen der Endpunkt „Krankheitsschübe“ der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet wurde, sei nach Auffassung des IQWiG der statistisch signifikante Effekt für die Patienten ≥ 40 Jahre „nicht mehr als geringfügig“.</p> <p>Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG wurden die Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt:</p> <p>(1) Bei einer großen Anzahl von Subgruppenanalysen können Ergebnisse irreführend sein [1,2,3]. Dieses Problem des multiplen Testens bei Subgruppenanalysen besteht auch bei der vorliegenden Nutzenbewertung, bei der sehr zahlreiche Analysen von Subgruppen durchgeführt wurden. Dabei kann die Wahrscheinlichkeit bestehen, dass irgendein Subgruppenergebnis statistische Signifikanz erreicht, obwohl es sich in Wahrheit um ein zu-fälliges Ergebnis handelt. Der Sachverhalt, dass es sich bei dem Ergebnis um ein zufälliges Ergebnis handeln könnte, wurde vom IQWiG nicht hinreichend gewürdigt.</p> <p>(2) Vor diesem Hintergrund wäre eine Beurteilung der Verlässlichkeit des Subgruppenergebnisses erforderlich gewesen. Mögliche Kriterien für eine solche Bewertung, wie z. B. die biologische Rationale, die Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte oder zu Ergebnissen ähnlicher Studien wurden nicht berücksichtigt [4,5]. Für eine adäquate Interpretation des Subgruppenergebnisses wäre zunächst eine Bewertung der Glaubwürdigkeit notwendig gewesen.</p> | <p>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 &lt; 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.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>(3) Subgruppen erreichen oft nicht die Stichprobengröße, die für das inferenzstatistische Aufdecken möglicher Unterschiede nötig ist. Deshalb kann auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte, das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein. Diese Reduktion der Power in Subgruppenanalysen ist ein anerkanntes Problem [2,6]. Die Aussagen zum Zusatznutzen je nach Altersgruppe könnten in der Folge irrtümlich als „unterschiedlich“ ausgewiesen worden sein. Das IQWiG berücksichtigt diese Limitation unzureichend. Es findet keine Auseinandersetzung mit der Problematik des Powerverlustes statt.</p> <p>Insgesamt muss die Unterteilung in Subgruppen bezüglich der Altersgruppe stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese <b>Unterteilung</b> für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa <b>nicht sachgerecht</b>.</p> |   |
| <p><b>Bewertung der Patientengruppe (3): Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV</b></p> <p>1.</p>  |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>In der Bewertung zu der Patientengruppe mit früher PPMS sieht das IQWiG für den Endpunkt „bestätigte Behinderungsprogression“ den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Das IQWiG begründet dies insb. damit, dass in den vorgelegten Analysen mit zwei Ersetzungsstrategien die Ersetzungsstrategie 2 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab zeigte, die Ersetzungsstrategie 1 jedoch nicht. Damit seien nach Auffassung des IQWiG die Ergebnisse „nicht robust“.</p> <p>Dies führt dazu, dass für die Population der PPMS-Patienten, für die aufgrund fehlender Behandlungsalternativen ein hoher medizinischer Bedarf besteht, die vorliegenden positiven Effekte beim primären Endpunkt „bestätigte Behinderungsprogressionen“ nicht gewürdigt wurden und in Folge ein geringerer Nutzen ausgesprochen wurde.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG steht jedoch <b>im deutlichen Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA</b>, die anhand derselben Studie den zulassungsentscheidenden Nutzen für den Endpunkt „bestätigte Behinderungsprogression“ bei Patienten mit früher PPMS ableitet (Hervorhebungen durch den vfa): <i>„The main study, study WA25046, met its primary endpoint (time to event). <b>Treatment with ocrelizumab led to a 24% reduction in the risk of 12-week CDP compared with placebo</b> (hazard ratio 0.76 [95% CI: 0.59, 0.98], p=0.0321). The Kaplan-Meier survival curves for time to onset of 12-week CDP showed separation from 12 weeks, with a lower</i></p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>proportion of patients in the ocrelizumab group with CDP throughout the treatment period.</i></p> <p><b>The continued hierarchical statistical testing for the secondary endpoints time to CDP 24 weeks (<math>p = 0.0365</math>), change in timed walk from baseline to week 120 (<math>p = 0.0404</math>), two MRI endpoints related to change in total T2 lesion volume and Brain volume (<math>p &lt; 0.0001</math> and <math>p = 0.0206</math>, respectively) <b>were met.</b>“ [7]</b></p> <p>2.</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Best supportive Care) ist identisch mit dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie ORATORIO.</p> <p>Damit <b>widerspricht die Feststellung des IQWiG</b> zum Ausmaß des Zusatznutzens (Hinweis auf einen geringeren Nutzen) <b>der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV</b>, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht.</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Ergänzend ist die klärende Begründung zum § 5 Abs. 7 der AMNutzenv aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>   |   |
| <p><b>Keine nachvollziehbare Begründung für den Ausschluss der Responderanalysen für den Endpunkt Veränderung in Fatigue (gemessen mit MFIS)</b></p> <p>Der Hersteller legt für den Endpunkt „Veränderung in Fatigue“ Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. zur Verbesserung beim Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Als Responder-Schwellenwert verwendet der Hersteller eine als klinisch bedeutsame Veränderung ab 20,2 Punkten gemäß der Publikation von Learmonth et al. 2013.</p> <p>Das IQWiG schließt die Responder-Analysen aus seiner Nutzenbewertung aus, da <i>„das vom pU gewählte Responsekriterium in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert war und sich aus den vom pU vorgelegten Literaturquellen keine Responseschwelle ableiten lässt“</i>.</p> <p>Die Begründung des IQWiG ist zunächst nicht nachvollziehbar und inkonsistent zu IQWiG-Allgemeinen Methoden 5.0. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgt gemäß den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG regelhaft anhand einer Hierarchie. Danach erfolgt die Beurteilung bevorzugt anhand von validierten bzw. etablierten Responsekriterien.</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Das Vorliegen einer <b>a priori-Planung für die Responder-Analysen</b> stellt <b>keine Voraussetzung</b> für die regelhaft zu bevorzugende Responder-Analyse dar.</p> <p>Zugleich unternimmt das IQWiG auch <b>keinerlei Anstrengungen darzulegen, aus welchen Gründen aus der vorgelegten Literaturquellen sich keine Responseschwelle ableiten lässt.</b></p> <p>Insgesamt ist der vom IQWiG vorgenommene <b>Ausschluss der vorliegenden Responderanalysen</b> für den Endpunkt Veränderung in Fatigue (gemessen mit MFIS) <b>nicht nachvollziehbar.</b></p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literatur:

[1] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [online]. 2011. Kapitel 9.6.2 What are sub-group analyses? <http://handbook-5-1.cochrane.org/>

[2] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of internal medicine* 1992; 116: 78-84.

8

[3] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991 Jul 3;266(1):93-8.

[4] Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010; 340: c117.

[5] Sun et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2012;344: e1553

[6] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health technology assessment* 2001; 5: 1-56.

[7] EMA. Assessment Report Ocrevus; 790835/2017



#### 5.14 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 23.05.2018                                  |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab (Ocrevus®)                      |
| Stellungnahme von | Bayer Vital GmbH<br>Dr. Ch.-Markos Dintsios |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren und 2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (insbesondere Tabelle 18)</b></p> <p><b>Subgruppenanalyse Effektmodifikation Alter</b></p> <p>Aufgrund der vom IQWiG angewandten Matrix, die sich bei der Quantifizierung des Zusatznutzens an die oberen Konfidenzintervallgrenzen der relativen Effektschätzer unter gegebenen Annahmen zur vorliegenden Studienzahl und damit einhergehenden Power-Annahmen orientiert, ist die Aufteilung der betrachteten Population Erwachsene mit RMS die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, in zwei Altersstrata (&lt; 40 Jahre und ≥ 40 Jahre) für den Endpunkt Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) trotz eines signifikanten Interaktionstests zu relativieren. Die jeweiligen Schätzer liegen mit 0,44 und 0,73 zwar augenscheinlich auseinander, dennoch überschneiden sich deren Konfidenzintervalle ([0,33; 0,58] und [0,53; 0,99]), was u.a. auch auf einen entsprechenden Powerverlust durch das vorgenommene Slicing zurückzuführen ist. Dennoch ordnet das IQWiG für diesen Endpunkt 0,73 [0,53; 0,99]; <math>p = 0,043</math> in der Subpopulation ≥ 40 Jahre das Ergebnis in die Kategorie „geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt“ ein, was aufgrund des p-Wertes und des Konfidenzintervalls insbesondere hinsichtlich des ersten Attributes der Kategorie („geringerer Nutzen“) nicht nachvollziehbar ist. Eine eindeutige biologische Rationale für den cut-off und die entsprechenden Unterschiede wird bei gleichgerichteten, statistisch signifikanten Schätzern nicht präsentiert, dagegen eine Geringfügigkeit des Effektes</p> | <p>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 &lt; 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.</p> |

Stellungnehmer: Bayer

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| in der zweiten Subpopulation vom IQWiG postuliert. An diesem Beispiel werden die Konsequenzen des im Rahmen des IQWiG Vorgehens eher prozedural bedingten und nicht methodisch gerechtfertigten Powerverlustes unabhängig von der Endpunkthierarchisierung erneut evident (Herpers & Dintsios 2018). |   |
|  |   |
|  |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## **Literaturverzeichnis**

Herpers M, Dintsios CM. Methodological problems in the method used by IQWiG within early benefit assessment of new pharmaceuticals in Germany. *Eur J Health Econ.*, 2018. doi.org/10.1007/s10198-018-09

### 5.15 Stellungnahme Professor Ziemssen

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | << 19.05.2018 >>   |
| Stellungnahme zu  | Ocrelizumab  |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Uniklinik Dresden |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| Die Analyse des IQWiG erfolgt in 3 Subgruppen, die auch der Praxis entsprechen.  |   |
| Es wurde im IQWiG Dossier nicht berücksichtigt, dass weniger Hämatoome (als Sturzkonsequenz) in der OCR PPMS Gruppe aufgetreten sind als unter Placebo. Dies ist ein klinisch relevanter Nutzen. |   |
| Depression und Fatigue werden nicht ausreichend als relevante Endpunkte betrachtet, es wäre sehr wichtig, diese Parameter als relevante PRO in die Nutzenbewertung einzubeziehen.                |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile                                   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| 8,<br>letzter/<br>vorletz<br>ter<br>Absch<br>nitt | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es wird aufgeführt, dass alle Interferone identisch sind, „keine der IFN-beta-1a Therapien vorzuziehen sind.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es ist nicht korrekt, dass bezüglich Effektivität alle IFN-beta-1a Substanzen identisch sind. Es sind insbesondere im 2 Jahreshorizont Dosis-Effekte feststellbar, die in Phase 3 Studien demonstriert werden konnten (EVIDENCE Studie).</p> |   |
| 41  | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es wird eine Differenzierung in zwei Altersgruppen vorgenommen (&lt;40 Jahre, &gt;40 Jahre). Der Parameter Krankheitsschübe wird allein in diesen Domänen verglichen und ein unterschiedlicher Zusatznutzen für diese Altersgruppen festgestellt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>   |   |



Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Auch bei den Zulassungstudien für Fingolimod und Natalizumab findet sich ein ähnliches Phänomen, dass die Schubrate in diesen Altersgruppen unterschiedlich anspricht. Dies ist aber nicht der Fall, sobald andere Parameter wie NEDA, MRT Parameter oder CDP Parameter analysiert werden (Anhang 1: NEDA Subgruppen Ocrelizumab). Die Trennung in zwei Alterskorridore ist wissenschaftlich im Hinblick auf die anderen Outcomeparameter nicht haltbar.</p> | <p>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 &lt; 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.</p> |
| 48,             | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Statement „Insgesamt werden die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Krankheitsprogression daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome zugeordnet“ ist nicht korrekt bzw. ein Hohn für MS Behandler. Das Hauptproblem der Erkrankung, die zur Behinderung und Berentung führt, ist die Krankheitsprogression.</p>  |   |

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Krankheitsprogression sind der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.</p>  |  |
| 93              | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Bei der MSFC Betrachtung wird nicht das etablierte 20% Responsekriterium verwendet, dass sich in der klinischen Studienpraxis (ASCEND Studie, INFORMS Studie) durchgesetzt hat. Siehe BENEDICT Review (Anhang 2) sowie ASCEND Vollpublikation (Anhang 3) sowie Myer Mook Review (Anhang 4).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das 20%ige Responderkriterium muss bei MSFC und Subskalen entsprechend der aktuellen wissenschaftlichen Praxis akzeptiert werden.</p> | <p><u>Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)</u></p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| 111             | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es wird nicht beachtet, dass in der PPMS OCR Gruppe deutlich häufiger Schubereignisse auftreten als in der Placebogruppe.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Dies muss zusätzlich zu den CDP Daten als Zusatznutzen zugunsten OCR gewertet werden.</p>   |   |
| 93              | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es wird nur der MSFC-z Score in die Betrachtung einbezogen, nicht Ergebnisse der Subskalen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es sind relevante positive Effekte auf den 9-HPT beschrieben worden im Dossier, die nicht berücksichtigt werden. Die Funktion der oberen Extremität ist ein wichtiger Zielparameter und muss in die</p> |   |

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | Betrachtung einbezogen werden (siehe ASCEND Vollpublikation (Anhang 3). Gerade bei Patienten mit EDSS > 4 spielt die Handfunktion eine wichtige Rolle.  |   |
| 93              | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es wird das Fatigue PRO nicht gewertet, da in der Analyse &gt;30 % der Patienten nicht berücksichtigt werden können</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es ist ein klar klinisch relevanter Effekt hinsichtlich der Fatigue gezeigt worden, der nicht aufgrund der verwertbaren Daten nicht eingeschlossen werden kann.</p> | <p><u>Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS)</u></p> <p>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.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung (adjustierte Kovarianzanalyse) von Studienbeginn bis zur Woche 96 herangezogen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

|                 |   |   |
|-----------------|---|---|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|                 |   | Responsekriterium von 20,2 Skalenpunkten für den Gesamtscore in den Studienprotokollen nicht präspezifiziert war.   |
| 94              | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Bei den UE wird die Infusionsreaktion negativ für OCR gewertet, die geringere Depression aber nicht positiv für OCR. Das ist nicht begründbares Cherry Picking.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Beide Effekte müssen berücksichtigt werden und neutralisieren sich, eigentlich ist die Depression als schwergradiger einzuschätzen mit möglicher Suizidalität als die nur am Infusionstag (also an 2 Tagen im Jahr auftretende Infusionsreaktion. Das sind Welten zwischen diesen UEs. Die Depression spielt klinisch eine sehr wichtige Rolle.</p> | <p><u>RMS1:</u></p> <p><u>Spezifische UEs</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p><i>Grippeähnliche Erkrankung und Reaktion an der Injektionsstelle</i><br/>Für die Endpunkte grippeähnliche Erkrankung sowie Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab.</p> <p><i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i><br/>Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab.</p> <p><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression</i><br/>Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Zwischenfazit Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Professor Ziemssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 |   | Insgesamt wird der Zusatznutzen von Ocrelizumab in der Kategorie Nebenwirkungen als gering bewertet.  |
| 98              | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Text ist ein geringerer Zusatznutzen für mit OCR behandelte PPMS Patienten vermerkt im Vergleich zu Placebo.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wegen des geringeren Zusatznutzens im Vergleich zu Placebo ist OCR zugelassen worden? Auch wenn der EDSS Effekt nur mit Imputation beurteilbar ist, liegen klare bildgebende und klinische Vorteile (9-HPT, Depression) vor, die einen geringen Zusatznutzen für OCR bei PPMS demonstrieren. Hier werden wesentlich klinische Effekte nicht berücksichtigt und ein Cherry Picking von UEs durchgeführt. Dies wird umso relevanter, als der Therapieabbruch bei Placebopatienten deutlich höher war als bei OCR Patienten.</p> | 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. |

## Literaturverzeichnis

- 1) NEDA Poster Subgroup Analyses of No Evidence of Disease Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Who Received Ocrelizumab or Interferon Beta-1a in the Phase III OPERA I and OPERA II Studies,ECTRIMS 2017
- 2) Ralph HB Benedict et al. Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. MSJ 2017
- 3) ASCEND Study, Lancet Neurology
- 4) Myer Mook Review: Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ocrelizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Juni 2018  
von 10:00 Uhr bis 11:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH**:

Herr Dr. Akmaz  
Frau Dr. Essner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Herr Dr. Dintsios  
Frau Dr. Gabriel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen**:

Frau Dr. Sommer  
Frau Dr. Studen

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Keuchel  
Frau Dr. Spinner

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Flügel  
Frau Dr. Steinbach-Büchert

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Neuro TransConcept GmbH**:

Herr Prof. Braune

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Pleiser  
Frau Prof. Dr. Schäuble

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Knoerzer  
Frau Dr. Roske  
Frau Dr. Wagle  
Herr Dr. Wernsdoerfer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Engelmann  
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Groß  
Herr Prof. Dr. Paul

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Dr. Hemmer

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Dresden, Multiple-Sklerose-Zentrum (UK Dresden/MSZ)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Bitte wäre: Versuchen Sie jetzt Platz zu nehmen. Es müssten eigentlich für alle Schilder oder Schildchen zu sehen sein. Ich hoffe, Sie finden noch ausreichend Platz; wir haben heute eine große Teilnehmerzahl. – Nachdem jetzt alle einen Platz gefunden haben, können wir mit der Anhörung zum Punkt 4.1.1 der heutigen Tagesordnung Ocrelizumab beginnen.

Ich stelle mich vor. Mein Name ist Vöcking, ich vertrete heute Herrn Hecken, der aus persönlichen Gründen verhindert ist, an dieser Sitzung teilzunehmen. Für diejenigen, die mich noch nicht gesehen haben hier vorne: Ich bin der offiziell bestellte Vertreter von Herrn Hecken im Unterausschuss Arzneimittel und vertrete ansonsten im Plenum Herrn Dr. Deisler. Also, wie gesagt, mein Name ist Vöcking, ich kenne mittlerweile das Geschäft schon einige Jahre.

Bevor wir jetzt in die Sitzung ganz konkret einsteigen und bevor ich verschiedene Verfahrenshinweise gebe, mache ich es so offiziell, dass wir zunächst einmal schauen, wer hier anwesend ist; denn es dürfen im Grunde genommen nur die anwesend sein, die gemeldet sind und die eine Stellungnahme abgegeben haben. Jetzt bitte ich um Nachsicht, das ist eine relativ lange Liste, die ich jetzt abarbeiten muss. Ich fange mal an mit den Vertretern von Roche. Die Damen und Herren, die sich gemeldet haben, sind hier anwesend: Ich habe Herrn Dr. Knoerzer schon gesehen, Frau Dr. Roske, Frau Dr. Wagle und Herrn Dr. Wernsdoerfer, sie, sind anwesend, sehe ich. Dann gehe ich meine Liste jetzt weiter. Ich fange an mit Sanofi-Aventis: Herr Dr. Engelmann und Herr Volz; jetzt bitte ich um Nachsicht, das steht bei mir in Handschrift darauf, ich weiß nicht, ob Titel, Dokortitel oder Professorentitel weiß ich nicht, ich kann das jetzt auch nur so vorlesen; von TEVA Frau Glatte und Frau Rath, von der Uniklinik Dresden Herr Ziemssen – okay, habe ich jetzt auch gesehen; ich hatte Sie auch schon vermisst in meiner ersten Liste. Dann gehe ich einfach weiter, vom vfa sind Herr Dr. Rasch und Herr Werner wie üblich anwesend. Nun fange ich wieder vorne an: Von Almirall Herr Dr. Akmaz und Frau Dr. Essner, von der AkdÄ Herr Professor Groß und Herr Professor Paul, Herr Dintsios von Bayer fehlt, glaube ich, noch, ich weiß nicht, ob er noch kommt –

(Zuruf von Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital))

– kommt nicht, okay, dann kann ich ihn streichen. Frau Dr. Gabriel, die hat gerade geantwortet, dann von Biogen Frau Dr. Sommer und Frau Dr. Studen, von Celgene Frau Keuchel und Frau Dr. Spinner, Herr Professor Dr. Hemmer von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Kompetenznetzwerk MS ist anwesend, dann von Merck Serono Frau Flügel und Frau Dr. Steinbach-Büchert und dann Herr Professor Braune von Neuro TransConcept, von Novartis Frau Dr. Pleiser und Frau Professor Dr. Schäuble. – Ist sonst jemand anwesend, den ich nicht genannt habe? – Ich stelle fest, das ist nicht der Fall, okay. Dann können wir einsteigen in die Sitzung selbst.

Ein paar Hinweise zu Anfang. Die meisten von Ihnen kennen das, aber ich muss es trotzdem erwähnen, weil immer wieder der eine oder die andere neu hier sind. Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit, insofern wäre meine Bitte – ich habe gerade den Hinweis bekommen –: Wenn Sie einen Beitrag leisten zur Sitzungsanhörung, dann nennen Sie bitte ganz deutlich auch Ihren Namen und die Institution, für die Sie sich melden, also entweder das Unternehmen bzw. die entsprechende Einrichtung, damit es auch entsprechend vermerkt werden kann, sodass Ihre Äußerungen richtig zugeordnet werden können. Ansonsten ist meine Bitte: Wenn Sie Stellung nehmen, denken Sie bitte daran, dass wir heute im Verlauf

des Vormittags insgesamt vier Anhörungen haben; daher sollten wir versuchen im Grunde sehr konzentriert mit dem ganzen Thema umzugehen. Ich will Sie auf der anderen Seite damit nicht behindern, dass Sie hinterher Einwendungen, Anträge Einreden Einträge oder sonstige Beiträge unterdrücken; nein, das tun Sie nicht; aber trotzdem bitte im Grunde Konzentration auf das Wesentliche! Meine Bitte wäre insbesondere, dass Sie hier keine Stellungnahmen verlesen; wir kennen das alles, das ist in den Unterlagen drin, das ist gelesen worden etc. pp.

Es geht heute um ein MS-Mittel; ich habe es eben genannt, Ocrelizumab, Handelsname Ocrevus, von Roche. Es hat eine zVT im Grunde vorgegeben mit drei Personengruppen: Es gibt eine IQWiG-Nutzenbewertung zu dem Dossier, veröffentlicht am 2. Mai 2018, das genau diese drei Personengruppen aufgegriffen hat. Aber – und deswegen komme ich darauf – ich würde im Grunde die erste Personengruppe differenziert nach dem Alter ansehen, und das würde ich gern zum Anlass nehmen, gleich die Fragerunde an das Gremium zu geben, an Sie insbesondere da hinten, also an den pU bzw. an die Einrichtungen, an die Kliniker in der Runde: Ist eine Altersgrenze im Grunde wirklich angebracht, ja oder nein? Das sollten wir noch einmal diskutieren. Es gibt verschiedene Stellungnahmen, insgesamt haben Stellung genommen – ich will das ganz kurz vorlesen und mache das in aller Kürze –: Roche als PU selbstverständlich, dann die AkdÄ, Herr Professor Hemmer, Herr Professor Ziemssen, Professor Braune für Neuro TransConcept, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Medag, Merck, Serono, Novartis, Sanofi-Aventis und der vfa, nur um das abzurunden.

Es geht uns in der Anhörung – wir besprechen natürlich solche Dinge im Grunde vor – insbesondere zunächst einmal Frage an die pU, ganz simple Fragerunde, wie hoch war der Anteil der SPMS- und der RRMS-Patienten in der Studie, einfach eine reine Wissensfrage. Dann geht es weiter noch einmal zu folgendem Thema: Laut EPAR konnte ein Tumorrisiko hinsichtlich Brustkrebs unter anderem sowie ein PML-Risiko nicht abschließend bewertet werden. Wie sieht das aus, wie sind im Grunde diese Risiken vorläufig zu bewerten? Diese Frage geht an den pU und an die Kliniker –, und an den pU noch die Frage: Wer hat das ganze Thema evaluiert? Das sollten wir noch einmal näher erläutern. Dann die nächste Fragerunde: Wie sind die Effektmodifikationen nach dem Alter – ich habe es eben angedeutet – und entsprechende Ergebnisse der Nutzenbewertung zu bewerten? Dann weitere Frage, auch gerichtet an die Kliniker: Sind die aktive und die hochaktive Verlaufsform der schubförmigen MS voneinander abgrenzbar? Wo sind da immer die Kriterien? Letzte Frage von mir insbesondere auch zum Thema der Personengruppe c), da geht es um die Frage geringerer Nutzen, Nutzen, oder doch wie sieht die Bewertung insgesamt aus, wie sieht es da im Grunde, insbesondere mit den Nachteilen in spezifischen UEs aus, das sollten wir noch einmal näher erläutern. Das sind so ein paar Punkte, die ich jetzt angesprochen habe. Ansonsten können Sie natürlich auch das eine oder andere noch in die Diskussion hineinbringen, wenn der Bedarf vorhanden ist.

Sie kennen das Prozedere im Übrigen: Als Erstes gibt es für den pU die Gelegenheit, noch einmal grundsätzlich Stellung zu nehmen, bevor wir einsteigen in vielleicht einzelne Fragestellungen. Die Situation ist da; Frage: Wer fängt von Ihnen an? – Frau Roske oder Frau Wagle? – Bitte, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte unsererseits darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich noch kurz meine Kollegen vorstellen: Links von mir Herr Dr. Wernsdoerfer, er vertritt die medizinische Abteilung, dann Frau Dr. Roske, zuständig für

die Abteilung Market Access und zu meiner Rechten Herr Dr. Knoerzer; er vertritt die Statistik und Epidemiologie. Ich bin die Leiterin der HTA-Abteilung.

Ocrelizumab ist der erste Wirkstoff zur Therapie der multiplen Sklerose, der sowohl für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose als auch der primär progredienten multiplen Sklerose zugelassen ist. Um konform mit dem Indikationswortlaut zu bleiben, meine ich natürlich jetzt und auch im weiteren Verlauf der Anhörung jeweils die aktive schubförmige MS und die frühe PPMS. Für Ocrelizumab besteht eine ausgezeichnete Evidenzbasis aufgrund dreier randomisiert kontrollierter Studien. Ocrelizumab konnte in beiden Indikationen bedeutsame und patientenrelevante Vorteile bei gutem Sicherheitsprofil zeigen.

Herausstellen möchten wir insbesondere den nachgewiesenen Effekt auf die Behinderungsprogression. Das Fortschreiten der Behinderung ist für Patienten mit MS das zentrale Ereignis. Jede auf der EDSS-Skala bestätigte Behinderungsprogression spiegelt den irreversiblen Verlust von neuronalem Gewebe wider. Was bedeutet das für den Patienten? Er entwickelt meist nach anfänglichen Seh- und Gleichgewichtsstörungen zunehmende Lähmungen bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit, leidet unter Schmerzen und Blasenstörungen; dazu kommen die Fatigue, eine abnorme Erschöpfung sowie Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen.

Eine MS-Erkrankung bedeutet für viele Betroffene, dass sie ihr Leben vollständig umstellen müssen, dass sie auf Dauer Arbeit und auch den Alltag nicht mehr bewältigen können. Jegliche Verbesserung der Behinderungsprogression ist deshalb von hoher Patientenrelevanz.

Schauen wir uns nun die schubförmige multiple Sklerose an. Ocrelizumab konnte in beiden Studien die jährliche Schubrate um fast die Hälfte reduzieren und zeigte bezüglich der Behinderungsprogression eine Risikoreduktion um 40 Prozent, und das jeweils gegenüber Rebif 44, einem starken Komparator. Betonen möchte ich, dass in der klinischen Praxis der Einsatz einer Therapie stets patientenindividuell und unabhängig vom Alter getroffen wird.

Gehen wir zur primär progredienten multiplen Sklerose. Hier besteht aus Arzt- und Patientensicht der höchste Bedarf für einen wirksamen Therapieansatz, da die Krankheit kontinuierlich fortschreitet und keine der im MS-Bereich zugelassenen Therapien bisher einen Nutzen bei PPMS nachweisen konnte. Ocrelizumab zeigt bei der PPMS einen positiven Effekt auf die Behinderungsprogression mit einer Risikoreduktion von 24 Prozent. Selbst hier bei einem Vergleich zu Best Supportive Care zeigt sich ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil. Die infusionsbedingten Reaktionen sind bei der intravenösen Anwendung monoklonaler Antikörper bekannte, erwartete und in der Regel gut behandelbare unerwünschte Ereignisse.

Zusammenfassend sehen wir in der schubförmigen multiplen Sklerose eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung, also einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und in der primär progredienten Multiplen Sklerose eine moderate Verbesserung bzw. einen geringen Zusatznutzen, beides bei gutem Sicherheitsprofil. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Wagle. – Meine Bitte wäre: Vielleicht können wir einmal anfangen, bevor ich dann die Fragerunde eröffne, mit den Fragen, die ich teilweise von der Geschäftsstelle bekommen habe. Erst noch eine Wissensfrage: Ich hatte nachgefragt nach dem Anteil der SPMS- und der RMS-Patienten in der Studie. Herr Knoerzer, können Sie da irgendwie etwas sagen, oder wer kann die Frage beantworten? – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Die RMS, die aufgeteilt wird in die RSPMS und die in RRMS, stellt eigentlich ein Kontinuum dar. Daher sehen wir eine Trennung dieser beiden Populationen nicht für sinnvoll. Es erfolgt die gleiche Behandlung, und SPMS ist eine Post-hoc-Diagnose, das heißt, es ist schwierig, sie vor Randomisierung zu stellen. Wir haben – das kann man im EPAR anschauen – versucht, post-hoc diese Populationsgrößen zu bestimmen, und da schwankt sozusagen, je nachdem, welche Definitionsgröße man benutzt, die Angabe zwischen 2 und 10 Prozent; die gesamte Population wird aber der schubförmigen multiplen Sklerose zugerechnet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Weitere Frage von mir, die ich eben schon genannt hatte: Das IQWiG hat ja insbesondere bei der Personengruppe a) Patienten, die bislang noch keine krankheitsspezifische Therapie erhalten haben etc., differenziert nach dem Alter,  $</\geq 40$ . Ich hätte gern die Frage beantwortet vom pU bzw. von den Klinikern: Ist dies im Grunde eine Altersunterscheidung, gibt es dafür wirklich belastbare Kriterien, oder kann man sagen, man sollte nicht nach Alter differenzieren? Die letzte Frage in diesen Zusammenhang betrifft das Votum und jetzt den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen laut IQWiG für das Alter unter 40: Kann man diese Ergebnisse eigentlich auf alle Personen übertragen? Die Frage geht zunächst einmal an den pU und dann an die Kliniker. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich würde ganz kurz versuchen, den ersten Teil zu erklären, wie wir es methodisch angehen, um zu schauen: Ist da ein Signal für eine Effektmodifikation? Und wenn es für Sie okay ist, würde Frau Roske den zweiten Teil der medizinischen Bewertung übernehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Also, was machen wir? Das Problem aber ist, dass eine solche Effektmodifikation Zufall sein kann oder ein echtes Signal sein kann. Dafür haben wir uns eine Regel gegeben, und diese Regel heißt: Wenn diese Effektmodifikation über die Endpunkte häufiger als zufällig auftritt, dann könnte da ein Signal sein, und wir müssen es uns genau anschauen. Für das Alter war es jetzt so, dass es nicht überzufällig häufig aufgetreten ist, es war immer noch so, dass die Effektmodifikationen in der Anzahl geringer waren als das, was man zufällig erwartet hätte. Da hätten wir das methodisch – sage ich jetzt einmal – beenden und sagen können: Da ist nichts aus methodischer Sicht, weil der Einwand vom IQWiG kam, haben wir uns dem jetzt unterzogen und haben es trotzdem noch medizinisch bewertet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir sehen bei der Effektmodifikation durch das Alter in der angesprochenen Population für beide Populationen signifikante Vorteile für Ocrelizumab; also, es sind keine gegenläufigen Effekte. Das ist, glaube ich, ein ganz wesentlicher Punkt. Dann wird die Indikation zur Therapie ja unabhängig vom Alter ganz patientenindividuell anhand anderer Kriterien gestellt, und – was uns noch wichtig ist –: Die Effektmodifikation, die angesprochen wurde, war ja für die Schubrate, und wir erwarten für in Beziehung stehenden Endpunkten zur Schubrate, zum Beispiel in MRT-Aktivitätsparametern ebenso Effekte, wenn dieser Effekt überzufällig wäre. Und wir sehen hier keine Interaktion, sodass man davon ausgehen kann, dass es tatsächlich unabhängig vom Alter Vorteile für Ocrelizumab gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – bevor ich jetzt die Frage weitergebe an die Kliniker, lassen wir gerade noch Herrn Vervölgyi zu Wort kommen. Sie haben im Grunde differenziert.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wir haben differenziert. – Ich habe eine Frage an Herrn Knoerzer, und genau, wie Sie das gemacht haben mit dem mehr als zufällig, also, wie Sie da genau vorgegangen sind. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie sich angeschaut: Wie viele Effektmodifikationen sehe ich bei wie vielen Interaktionstests? Und: Übersteigt quasi das Maß an Effektmodifikationen bei diesem Effektmodifikator Alter diese Häufigkeit? Haben Sie da die Unsicherheit der ganzen Schätzung mit berücksichtigt? Weil ich glaube, man kann ja nicht sagen, nur weil es nicht mehr zufällig ist, kann man da stehen bleiben und sagen, es schließt aus, dass es ein Effektmodifikator ist. Das ist ja erst einmal nur – – Also eigentlich bleibt es ja trotzdem unklar, oder nicht, ob das jetzt einer ist oder nicht, weil Sie gesagt haben, man könnte da eigentlich stehen bleiben. Da bin ich nicht ganz sicher, ob man das wirklich kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Das ist richtig. Natürlich kann so ein statistisches Verfahren keinen Beweis liefern; es liefert nur einen Hinweis, das tun alle unsere statistischen Tests: Die können nichts beweisen. Also insofern haben wir uns eine Regel gegeben, an diese Regel halten wir uns, über die Regel kann man trefflich diskutieren, aber es ist zumindest eine da, über die man reden kann, aber ein Beweis ist das natürlich nicht, ist klar, für die ganze Statistik nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So, jetzt Fragen an die Kliniker. – Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich spreche für das Kompetenznetz für Multiple Sklerose. Also, ich glaube, dieser Alterseffekt ist unstrittig, unabhängig vom MS-Medikament darf ich hier auf die Analyse von Frau Weidemann verweisen, publiziert in „Frontiers in Neuroscience“, wo relativ klar gezeigt wird für die unterschiedlichen MS-Therapeutika, dass eigentlich für alle ein Alterseffekt da ist, und dass in der Größenordnung zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr die Therapieeffekte deutlich heruntergehen. Was die Behandlung mit Ocrevus angeht, denke ich, sehen wir da genau dieselben Effekte: Wir sehen sowohl bei der schubförmig verlaufenden MS wie bei der primär progredienten MS einen Alterseffekt, das ist, glaube ich, sehr schön in den FDA-Analysen herausgearbeitet worden. Was man hier vielleicht auch noch einmal beachten sollte, ist gerade im Hinblick auf die PPMS die Vorstudie mit dem Rituximab in einer ähnlichen Kohorte von PPMS-Patienten, wo sehr klar gezeigt worden ist, dass jenseits vom 50. Lebensjahr eigentlich kein Therapieeffekt mehr da ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Professor Hemmer, ich habe eine Nachfrage. Sie sagen, die Alterseffekte, die gibt es, kann ich nachvollziehen, aber das IQWiG hat ja jetzt die Grenze bei 40 gesehen. Gibt es dafür aus Ihrer Sicht einen Beleg, einen Hinweis etc.?

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Also, ich finde das schwierig, weil wenn man die Anschlusskriterien für die PPMS sieht, da haben wir natürlich 55 als Obergrenze, und die Subanalyse der jünger als 45-Jährigen und älter als 45-Jährigen sehen wir. Jünger als 45, nach meiner Ansicht ein klarer Effekt, und in der Altersgruppe zwischen 45 und 55 ein Effekt, aber der ist sehr gering. Da haben wir eine Hazard Ratio von 0,88; das ist natürlich kein riesiger Effekt, aber es ist natürlich auch nicht Null.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Carl direkt dazu? Ansonsten würde ich gerne die anderen Kliniker noch einmal fragen.

**Herr Dr. Carl:** Dieser Effekt scheint ja doch mit einer veränderten Immunbiologie bei der MS zu tun zu haben. Ist der Grund hierfür das Alter oder die bisherige Laufzeit der Erkrankung, die zu einer veränderten Immunbiologie der MS führt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann antworten? – Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Also, meine persönliche Meinung dazu ist das Alter, zumindest was die Atrophie zum Beispiel angeht, ist das Alter der Haupt-Driver. Das Alter korreliert natürlich mit der Krankheitsdauer sehr stark, aber nach meiner Ansicht ist das Alter der stärkere Driver.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Ich würde Herrn Hemmer komplett recht geben, wobei Sie natürlich nicht das komplett voneinander trennen können, Alter und Dauer der Erkrankung. Die Zeit schreitet fort bezüglich beider Parameter, das ist klar, aber was unstrittig ist, ist, dass einfach die inflammatorische Aktivität über die Zeit abnimmt; ich sage einmal, Lebensalter nimmt zu, oder auch Erkrankungsdauer nimmt zu, und wir haben es hier mit einer potenten antiinflammatorischen Substanz zu tun. Da ist es sicher schwierig, eine starre Altersgrenze im Bereich 40 festzulegen, aber dass die Effekte, speziell dieser Substanz, bei Patienten über 45, vielleicht 50 Jahren deutlich abnehmen, und zwar für beide Indikationen ist, denke ich, unstrittig, einfach aufgrund der Neuropathologie und der Immunologie der Erkrankung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich glaube, es ist wichtig, da noch mal zwischen PPMS und RMS zu differenzieren, weil das ist hier der Alterskorridor, der für die RMS gesetzt worden ist, und da sehen wir ja vergleichbar eben auch bei Fingolimod und bei Natalizumab diese Effekte auf die Schubrate, dass eben diese Effekte bei der höheren Alterskohorte stärker betroffen sind, eher aber interessanterweise eben andere Parameter, wie zum Beispiel die MRT-Parameter und auch eben auch das für uns relevante NEDA, wo wir Krankheitsaktivität im MRT und klinisch sehen, dass eben halt keine deutlichen Unterschiede sind. Auf der anderen Seite muss ich eben sagen: Es gibt auch Patienten, die eben halt erst erkranken im hohen Lebensalter, eine sehr immunologisch aktive Erkrankung haben, wo wir natürlich auch sehr aktiv behandeln müssen. Insofern glaube ich schon: Alter spielt sicherlich eine Rolle, wobei wir zunehmend auch eine Kategorie von Patienten sehen, die jenseits des 50. Lebensjahres erstdiagnostiziert werden, und diese Patienten machen uns therapeutisch große Probleme und bedürfen vielfach einer aggressiven Therapie mit all den Problemen, die assoziiert sind. Aber es ist schon so, dass ein Patient, der jenseits des 50. Lebensjahres



erstdiagnostiziert ist, sich anders verhält als ein Patient, der jetzt 50 ist und schon 20 Jahre die Erkrankung hinter sich hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Herr Kuhn. – Entschuldigung, Herr Professor Hemmer, wollten Sie gerade ergänzen, oder? – Herr Kuhn, Sie können dann.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich möchte noch einen Aspekt beleuchten, den ich ebenfalls für relevant halte: Ich glaube, es gibt gute Hinweise darauf, dass auch die Komplikationsraten altersabhängig sind, zumindest gibt es für rheumatoide Arthritis unter Rituximab Daten, dass mit zunehmendem Alter natürlich die Infektionsrate steigt. Und insofern muss man das, glaube ich, in die Betrachtungen einbeziehen, dass einerseits die Effektivität der Therapien abnimmt, aber andererseits auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen zunimmt im höheren Lebensalter, weil die Immunität an sich geringer wird mit zunehmendem Alter.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Vielleicht können wir zum Therapie Nebenwirkungen später kommen; aber der Hinweis ist auf jeden Fall schon wichtig. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Genau. – Den Punkt wollte ich auch anbringen, aber vielleicht machen wir den später. – Eine zweite Frage noch: Die Studien waren ja beide nur Einschlusskriterium bis 55 Jahre. In Anbetracht der Diskussion gerade: Wie beurteilen Sie denn die externe Validität der Studie für diese ältere Alterskohorte bei RMS oder bei RRMS, Entschuldigung bei RMS oder bei PPMS als Kliniker?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Frage ging jetzt an die Kliniker oder an den pU?

**Herr Kuhn:** An die Kliniker war die Frage, Entschuldigung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also, dem pU ist unbenommen, die Frage zu beantworten. Fangen wir mit dem pU an. Wer antwortet von Ihnen? Will jemand antworten? – Okay. Herr Wernsdoerfer.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Die Grenze des Einschlusses, die Altersgrenze mit 55 Jahren, die ist bei den MS-Therapiestudien üblich. Von daher, denke ich, haben wir gehandelt wie andere Therapiestudien auch gehandelt werden. Und wir werden natürlich im Langzeitverlauf auch Daten sammeln von Patienten, die älter sind, aber im Moment haben wir sie noch nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – So, jetzt Frage von Herrn Kuhn, gerichtet an die Kliniker. Wer will als Erstes antworten? – Herr Professor Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Es ist ja schon klar adressiert worden, dass das alles multifaktorielle Effekte sind und die nicht auf einen einzelnen Parameter kausal komplett zurückgeführt werden können. Zudem betrachten wir natürlich Kohortendaten; und ich möchte jetzt aus der Praktikerseite betonen: Es gibt einfach individuelle Patienten, die bedürfen, unabhängig von den Kohortenergebnissen, einer intensivierten Therapie, und es wäre schade, wenn man dafür die Tür zumachte, das heißt wir würden uns sehr gerne dafür

stark machen, dass diese Therapie auch für Patienten mit der entsprechenden Indikation, mit dem aktiven Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter zur Verfügung steht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Die Frage geht weiter. Herr Professor Hemmer, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ja, also soweit ich mich erinnere, – Herr Wernsdoerfer kann mir sicher noch einmal helfen –, war für die Einschlusskriterien für die PPMS-Studien mit Rituximab keine Obergrenze mit 55 gewählt, sondern es wurden auch ältere Patienten eingeschlossen, und ich glaube, dass die Ocrevus-Studie auf dem Design der Rituximab-Studie aufbaut und explizit ältere Patienten ausgeschlossen hat, weil man ja in der Vorläuferstudie gesehen hat, dass ältere Patienten weniger von dieser Therapie profitieren. Insofern ist meine Interpretation, dass jenseits von 55 die Effekte minimal oder nicht existent sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Wernsdoerfer, kurze Frage, können Sie da aushelfen? Das ging ja sicher an Sie, oder Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben ja im Anwendungsgebiet frühe PPMS und aktive RMS. Man sieht, dass Ocrelizumab, wie schon gesagt wurde, eine Substanz ist, die aktiv primär die entzündlichen Prozesse der MS anspricht oder darauf wirksam ist und die Kohorte < 55 üblich und ausgeschlossen, und die Studie mit Rituximab war ja, sage ich einmal, eine Proof-of-Concept-Studie. Wir schauen aber hier auf die Evidenzzahlen der Ocrelizumab-Studien, und wenn man sich anschaut, wie der Median des Alters bei Einschluss war, dann haben die Patienten bei RMS alle mindestens zehn bis 15 Jahre bereits Erkrankungsdauer, also ein fortgeschrittenes Stadium, und auch die Patienten bei PPMS haben im Median einen EDSS von 4,7, das heißt sie waren schon beeinträchtigt und hatten im Schnitt auch eine mindestens zehnjährige Krankheitsdauer, sodass man davon ausgehen kann, sie haben noch entzündliche Prozesse, sind nicht rein in einem neurodegenerativen Zeitraum ihrer Erkrankung, und das ist auch der Punkt, wo Ocrelizumab am besten wirksam ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Aber die konkrete Frage war doch: Waren Patienten über 55 eingeschlossen, ja oder nein? So habe ich das verstanden. – Es antwortet Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich habe jetzt die Studie noch einmal nachgeschaut. Also Einschlusskriterium war 18 bis 45 Jahre, Einschlusskriterien für die Rituximab-Studie, und da gab es ja eine Subanalyse vordefiniert, Patienten älter als 51 Jahre, wenn überhaupt, war da Placebo besser als Rituximab.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Herr Professor Ziemssen, aus Ihrer Sicht eine Ergänzung?

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich würde auch sagen, es kommt bei den Patienten individuell, wie Herr Professor Braune gesagt hat, sehr auf die Kriterien an, zum einen, dass es eine frühe aktive PPMS ist, und auf der anderen Seite dass es eine aktive RRMS ist. Und das ist halt im Alter so, wir haben eine Situation, dass wir neue Patienten oder eben Patienten, die halt nicht gut laufen, aus bestehenden Therapien, dass das seltener ist, wenn sie das 55. Lebensjahr überschreiten. Aber natürlich werden auch unsere Patienten älter, aber in der

Regel ist die Notwendigkeit für eine aktive Therapie oder für eine Therapieeskalation, die ja dort jetzt infrage kommen würde, eben halt geringer. Deshalb sehe ich das eben wie folgt: Auf der einen Seite haben wir diese im Alter auftretende Erkrankung, die zum Teil sehr aggressiv sein kann. Also, wir sehen zum Teil, dass diese altersschubförmige oder auch primär progrediente MS eben halt deutlich mit stärkeren Behinderungsraten einhergehen kann, wo wir aktive Therapien brauchen, wo wir das auch könnten, wo ich denke, wo das aber eher aufgrund der Seltenheit der Fälle eben halt eine kleine Patientenzahl ist; aber das Gros der Patienten wird eben halt keine Aktivität mehr zeigen, wenn sie gut behandelt ist, jenseits des 55. Lebensjahres.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – So, jetzt habe ich eine Frage – Herr Kuhn, Sie hatten jetzt noch eine Frage, oder wie sieht es aus?

**Herr Kuhn:** Ich hatte noch eine Nachfrage an Frau Roske, wenn das möglich ist. – Im EPAR wird ausgeführt, dass Sie noch eine weitere RCT planen bei der PPMS für eben diese ältere Kohorte. Gibt es da schon Daten, wann diese RCT geplant ist, wann sie abgeschlossen sein könnte?

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Das ist richtig, das ist mit den Zulassungsbehörden vereinbart. Und zwar wird sich diese Studie primär das Outcome des Nine Hole-Peg-Tests ansehen, das heißt wir haben ja in den Zulassungsstudien hier einen Effekt gesehen und sind der Meinung, zusammen auch mit der EMA, dass man hier genauer nachschauen muss. Die Studie ist im Moment dabei, sozusagen aufgesetzt zu werden. Ich gehe davon aus, dass wir hier erste Daten so in etwa vier Jahren haben werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Vervölgyi, Sie hatten sich zwischenzeitlich gemeldet, oder hat sich das erledigt?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es ging nur noch einmal, weil Sie gesagt hatten, Sie hätten die Grenze bei 40 Jahren gesetzt, das liegt natürlich daran, dass das in der Studie so präspezifiziert war; das ist jetzt erst mal keine inhaltliche Begründung, warum es genau 40 ist, sondern – das haben wir gerade schon gehört – in den Argumentationen von den Klinikern, sondern eher, das ist halt prädiktiv klarstellend richtig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So, jetzt habe ich auf der Agenda Frau Bickel, dann Frau Grell, Frau Scheiderbauer und Herrn Eyding. – Fangen wir mit Frau Bickel an.

**Frau Bickel:** Ich würde gerne noch zurückkommen zu dieser Grenze oder der Effektmodifikation 40 Jahre. War das auch präspezifiziert? Das habe ich jetzt gerade gehört, da scheint es ja auch andere Grenzen zu geben, mal 55, mal 50 etc. Also, wie sind Sie auf 40 gekommen? Hatten Sie irgendwie eine medizinische Rationale, oder was war der Hintergrund, warum Sie diese Grenze gewählt haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Für die RMS-Studien war 40 die präspezifizierte Alterszahlgrenze, um Effektmodifikationen nachzurechnen, und bei der PPMS waren 45 Jahre präspezifiziert für einen Alters-Cutoff.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Genau. – Mir geht es jetzt um die klinische Rationale: Warum haben Sie diese Grenze bei 40 Jahren gewählt bzw. dann bei der PPMS bei 45?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Das fällt mir ein bisschen schwer, diese Frage zu beantworten, wie die Rationale war, weil wir sehen in anderen Studien im Anwendungsgebiet ebenso diese Altersgrenzen als präspezifizierte Altersgrenzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nehmen wir zur Kenntnis, okay? Ja, gut. Das war es, Frau Bickel? – Dann Frau Scheiderbauer, Patientenvertretung.

**Frau Scheiderbauer:** Meine Frage ist ausgelöst durch das, was Frau Wagle ganz am Anfang sagte, Sie haben Risikoreduktionen für die RMS genannt, für die Behinderungsprogression von 40 Prozent im Vergleich zu Interferon, und 24 Prozent bei PPMS im Vergleich zu Placebo. Sie haben nicht darauf hingewiesen, dass es relative Risikoreduktionen sind. Aussagekräftig sind an und für sich die absoluten Zahlen dazu, auch mit Angabe des Anteils der stabilen Patienten in diesem Bereich; denn es ist so: In der Nutzenbewertung des IQWiG ist eigentlich bei den schubförmigen Patienten entweder gar keiner oder nur ein geringfügiger Nutzen in Bezug auf die Behinderungsprogression nachgewiesen. Wie sind denn die absoluten Zahlen bei der RMS? Bei der PPMS sind es 6 Prozent, wenn ich es richtig weiß, in der Behinderungsprogression.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann antworten nach einem Blick in die Unterlagen? – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Darf ich ganz kurz etwas zur PPMS sagen? Solange gucken die Kollegen nach.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, ja.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Also, die PPMS, da wäre ich gar nicht so arg glücklich, wenn wir über die absolute Risikoreduktion reden, es war eine Time-to-event-Analyse, aus unserer Sicht zu Recht, und da helfen uns die absoluten Zahlen nicht. Weil es sein könnte, dass ein Patient bloß ganz kurz unter Risiko ist und dann herausgeht. Also, für PPMS würde ich stark dafür plädieren, dass wir bei der Time-to-event-Analyse bleiben, die wir auch vorgelegt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Scheiderbauer? Erst einmal Ergänzung durch Frau Roske? – Herr Knoerzer deutet an, dass Sie ergänzen wollten?

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben die absolute Risikoreduktion, müsste ich tiefer nachschauen, habe ich jetzt nicht dabei, aber wir haben ja bei den Schüben und bei der Behinderungsprogression auf allen Ebenen diese signifikanten Vorteile: Anzahl der Schübe, Zeit bis zum ersten Schub, Schwere der Schübe und bei der Behinderungsprogression für die RMS eben die signifikanten Vorteile gegenüber Rebif. Die abschließende Risikoreduktion müsste ich nachliefern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Scheiderbauer.

**Frau Scheiderbauer:** Aus Patientensicht ist halt die Signifikanz nicht gleich Relevanz, sie sollte auch aus Behandlersicht nicht das Gleiche sein. Man muss schon auch wissen, wie hoch – – Also, aus Patientensicht interessiert man sich dafür, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass man selber einen persönlichen Nutzen haben kann und wie lange der anhält. – Darf ich direkt Anschlussfragen stellen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja klar, okay.

**Frau Scheiderbauer:** Speziell für die PPMS hatte ich noch Fragen vorbereitet, und zwar einmal, weil ja viele Erfahrungen mit Rituximab gemacht worden sind, und ich frage mich, warum bei der Studie die Progression nicht als Einschlusskriterium genommen wurde und auch die MRT-Aktivität. Denn alles, was mir die Kliniker früher gesagt haben, wenn ich zu Rituximab gefragt habe, wie sie es einsetzen, war eigentlich, dass sie da Patienten auswählen, die einmal klinisch ein relevantes Risiko haben oder eine Progredienz schon gezeigt haben, oder eine schnelle Behinderungsentwicklung gezeigt haben, und schon eine relativ hohe MRT-Aktivität haben. Das heißt, ich habe jetzt das Gefühl, bei der PPMS-Studie, dass das Einschlusskollektiv sehr groß gewählt worden ist – ich sage es noch einmal – und die 6 Prozent Unterschied ein kleines Kollektiv ausmacht, was wahrscheinlich die sind, die profitieren, aber viel mehr Patienten eingeschlossen worden sind, von denen man befürchten konnte, dass sie nicht profitieren konnten, weil man eigentlich die Rituximab-Erfahrung dazu nicht gemacht hat. Also, das ist im Grunde eine Frage an Roche, warum das so gewählt wurde, oder auch an die Kliniker, ob sie mir Recht geben, oder das völlig anders sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Da fangen wir mit dem pU an. Wer möchte oder kann die Frage beantworten? – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir hatten damals bei Roche ein Portfolio von mehreren Anti-CD20-Antikörpern in verschiedensten Indikationen, die sich aber voneinander unterscheiden. Und die Rituximab-MS-Studien, die 2004/2006 gestartet worden sind, waren im Prinzip Proof of Concept, aber man hat vor zehn Jahren angefangen, von den chimären Antikörpern mit hoher Immunogenität auf humanisierte Antikörper zu gehen, weil die MS primär ja mit einer Monotherapie behandelt wird. Wir haben vorhin gehört, die Reaktions- und Nebenwirkungsrate bei der rheumatoiden Arthritis, das ist meist eine Kombination von Medikamenten, und für die MS als eine chronische Monotherapie hat man sich damals für das Ocrelizumab entschieden. Die Studienergebnisse – die Studie war ja negativ für Rituximab bei der PPMS – hat man natürlich zum Anlass genommen, um sich anzuschauen: Woraus sind die Effekte, und wer profitiert am meisten? Darum geht es ja, denn man möchte ja einen Positiveffekt für die Patienten haben, die von einer PPMS betroffen sind. Das ist sozusagen in diese Studienplanung von Ocrelizumab, dem humanisierten Antikörper, dann eingegangen, weil man sich Vorteile erhofft hat sowohl für die Wirksamkeit als auch auf der Sicherheitsseite.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Knoerzer hat sich jetzt gemeldet und Herr Professor Paul. Ich habe Sie gesehen, eben schon gesehen, die Frage ging auch in Ihre Richtung. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Also, ich wollte nur noch einmal den Gedanken populär machen, dass man in ungleichen Beobachtungszeiten mit Time-to-event-Analysen besser fährt als mit absoluten Risikoreduktionen. Hier wäre mein starkes Plädoyer, diese Zahlen aufzunehmen.

Da gibt es methodisch gute Gründe; da hätte ich sogar die leise Hoffnung, dass mir das IQWiG beispringt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Steht jetzt im Protokoll. – Herr Professor Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Es ist natürlich trotzdem bei der PPMS-Studie das große Problem, dass Sie Patienten eingeschlossen haben, die keine Progredienz haben mussten vor Einschluss bzw. vor Rekrutierung. Sie wollen einen Effekt auf die Progression zeigen, da haben Sie völlig Recht, das ist am Ende das, was klinisch relevant ist, nicht die MRT-Aktivität, sondern die klinische Progression, und wenn Sie sich die publizierten Daten anschauen, werden Sie feststellen, dass über 60 Prozent der mit Plazebo behandelten Patienten auch nicht progredient waren. Frau Scheiderbauer hat es eben gesagt: Die absolute Differenz, und da tun auch die Time-to-event-Analysen nichts, das muss man einmal so sagen, wenn Sie sich einfach anschauen, wie viele Patienten haben den prädefinierten Endpunkt, Behinderungsprogression erreicht, ob der valide ist mit den zwölf Wochen, ist noch eine andere Diskussion. In beiden Gruppen finden Sie ein absolutes Delta von unter 7 Prozent, und das erklärt sich einfach durch die Tatsache, dass Sie für den primären Endpunkt und den postulierten Wirkmechanismus Ihrer Substanz nicht die adäquate Patientenpopulation rekrutiert haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme an, dazu will man sich äußern. – Fangen wir erst einmal an im Grunde: Herr Professor Ziemssen, wollen Sie das noch einmal ansprechen, ergänzend, bevor der PU antwortet?

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ja, genau. – Ich glaube, man muss sich erst einmal überlegen, warum man so eine Studie designt, was eine pragmatische Studiendurchführung ist und wie ich auch die Qualität der Studie hochhalten kann. Und eine Dokumentation einer Studie, die nach Progression einschließt, bedeutet, dass ich sehr gute Progressionsdaten im Verlauf vorliegen habe, dass ich also wirklich nachverfolgbar, nachvollziehbar demonstrieren kann, dass der Patient im letzten Jahr schlechter geworden ist; das ist ungleich schwieriger auch in der Fläche zu gewährleisten, in den unterschiedlichen Ländern, um wirklich eine Dokumentation – – Das gibt es im EDSS für den Patienten jährlich, das ist einfach eine Utopie. Das heißt, wir haben dann viele retrospektive Beschreibungen, die halt dort sind, aber es wird sehr schwierig, so eine Studie zu dokumentieren. Dann finde ich es besser, einen breiten Einschluss zu haben und dann eben halt in der Analyse zu schauen: Sehen wir einen signifikanten Effekt, und können wir das fokussieren? Ich denke, die EMA hat das ja auch getan und hat sich mit dem Label, was Sie dann dem Ocrelizumab gegeben hat, auch fokussiert auf die Population, die von Interesse ist, dass es eben halt nicht der stabile Patient ist, der über lange Jahre die Erkrankung gehabt hat, dass er nicht der geeignete Ocrelizumab-Patient ist. Auf der anderen Seite sehe ich es auch als problematisch an, gerade in so einem Feld wie der PPMS, wo wir halt relativ wenig Daten haben, auch was Epidemiologie angeht, da sehr stark fokussierte und auf kleine Patientenpopulationen gerichtete Studien zu haben. Ich denke, in dem Design, das wir jetzt mit der ORATORIO-Studie haben, haben wir vieles auch über die Erkrankung gelernt; und das ist besser, als wenn wir nur auf eine Gruppe eben halt fokussiert hätten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Das scheint nicht völlig „unschlecht“ zu sein. – Herr Professor Paul, Sie hatten sich gerade

gemeldet. Wir können jetzt kaum einen Wissensstand erstreiten und können es hier entscheiden am Tisch wahrscheinlich muss man das bei einer betrachtenden Beurteilung machen. – Herr Professor Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Ganz kurz dazu, das ist sicherlich methodisch aufwendiger, den Nachweis der Progression, ob retrospektiv oder prospektiv vor Studieneinschluss zu führen als das nicht zu tun. Dass es aber möglich ist, zeigt eine Studie mit dem Biotin von einer anderen Firma, die heute nicht Gegenstand der Diskussion ist, aber dass das prinzipiell möglich ist, zeigt das Studiendesign einer Konkurrenzfirma; das ist Punkt 1. Punkt 2: Es wäre sicherlich möglich gewesen, unter Beschränkung der Rekrutierung auf progrediente Patienten insgesamt die Fallzahl erheblich zu reduzieren, weil dann hätte man den Effekt an den Patienten zeigen können, die mutmaßlich von der Substanz profitieren; das ist wahrscheinlich in der Größenordnung von 15, 20, vielleicht 25, maximal 30 Prozent der Patienten, die jetzt in der Studie eingeschlossen worden waren, und hätten damit Aufwand und auch Kosten erheblich an anderer Stelle reduzieren können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut. – Das nehmen wir auch so zu Protokoll. – Herr Braune, jetzt vielleicht eine dritte Meinung dazu?

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Wir überblicken in unserer Datenbank 1 304 Patientenjahre mit PPMS und stellen dort fest, wenn man sich das pro Kalenderjahr betrachtet, dass über 10 Prozent der Patienten sich verschlechtern, aber wenn wir es dann über einen Zeitraum von sieben Jahren sehen, sind es immerhin 51 Prozent der Patienten. Wir möchten ja letztlich mit der Therapie erreichen, dass die Verschlechterung gar nicht erst eintritt. Mit den ganzen Schwierigkeiten, das festzustellen über den Langzeitverlauf, ist das eigentlich doch unsere Intention, und von daher, glaube ich, ist es schon gerechtfertigt, da auch mehr Entscheidungsspielraum für den behandelnden Arzt und die Patienten zu lassen, in diese Therapie nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einzusteigen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Ich glaube, das lassen wir so stehen. – Herr Professor Hemmer vielleicht noch ganz kurz dazu, dann der pU. Ich schaue einfach nur einmal auf die Uhr. Wir haben jetzt 12 Minuten vor 11.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich wollte der Firma Roche noch mit Zahlen ein bisschen helfen, was die absolute Risikoreduktion angeht. Bei Confirm Disease Progression zwölf Wochen primärer Endpunkt, Plazebo 39,3 Prozent, unter Therapie 32,9 Prozent, also „sechskommanochwas“ Prozent absolut.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ergänzend jetzt noch einmal der pU? Ein Votum dazu? – Nichts? Okay. – So, jetzt schaue ich auf die Uhr. Wir haben 12 Minuten vor 11 Uhr. Wir müssen schauen, was wir machen. Wir haben auf der Agenda noch Herrn Eyding, Frau Fasshauer, dann Herrn Kuhn, wir hatten das Thema Nebenwirkungen noch nicht, das würde ich gern noch einmal aufnehmen, das brauchen wir dringend noch; und das müssen wir thematisieren, insbesondere wegen der Personengruppe 3. Das wollen wir nicht vergessen und ein bisschen auf die Zeit gucken. – Herr Herr Vervölgyi, Sie hatten sich gerade auch gemeldet? – Okay. Also, fangen wir jetzt an mit Herrn Eyding, dann Frau Fasshauer, Herr Kuhn, Herr Carl. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe jetzt eine Frage zur RMS2-Population. Da haben ja sowohl die AkdÄ als auch das IQWiG moniert, dass in dieser hochaktiven Gruppe auch Patienten drin sind, die mit Interferon 1a vorbehandelt worden sind, zu einem unbekanntem Anteil; das wissen wir nicht, das IQWiG schätzt das aufgrund der Verhältnisse von hochaktiv zu aktiv von den Patienten, von denen man das abschätzen kann in den Studien, also in den beiden OPERA-Studien. Die Frage 1 ist – ich halte das auch für sehr kritisch –: Wie hoch ist der Anteil von Interferon-1a-behandelten Patienten in dieser Gruppe? Auch wäre es interessant, zu wissen, wie hoch der Anteil der Interferon-1b-vorbehandelten Patienten ist in dieser Gruppe, um abzuschätzen, wie viel einen echten Switch hinbekommen haben. Und die zweite Frage ist, ob Sie eine Subgruppe nachliefern können, wo die ganzen Interferon-1a-Patienten ausgeschlossen sind. Das ist die eigentliche Zielpopulation, wo die zVT wirklich adäquat umgesetzt worden ist. Wenn das nur 20 Prozent sind, kann das trotzdem einen großen Einfluss haben, weil wir auch aus anderen Verfahren wissen, dass die Interferon-vorbehandelten Patienten in der Studie, wo Interferon die Kontrolltherapie ist, einen deutlich größeren Effekt zugunsten der Testtherapie zeigen als die, die nicht mit Interferon vorbehandelt worden sind, sodass auch dieser kleine oder dieser wie auch immer große Anteil durchaus einen maßgeblichen Einfluss auf die Einschätzung des Gesamteffektes haben könnte; das heißt, die Frage ist durchaus von großer Relevanz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Wer antwortet? – Frau Roske. Zwei Fragen.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir hatten im Vorfeld durch die G-BA-Beratung uns ja um die zVT auch der hochaktiven Population, dieser RMS2-Population, die Sie angesprochen haben, gekümmert, und uns wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie gegeben ein Wechsel der Basistherapie, wenn angemessen, und das Protokoll zeichnete für diese Therapieeinstellung und Randomisierung die Entscheidung für den Studieneinschluss ganz klar ab, dass patientenindividuell der behandelnde Arzt festzulegen hat, ob ein Wechsel angemessen ist. Wir haben keine Patienten in der hochaktiven Population, die Rebif 44 vorbehandelt sind, weil es ein Verbleiben in der Therapie gewesen wäre. Wir haben stets den Wechsel drin, und es gibt Evidenz, die sozusagen auch mit Experten im Vorfeld der Studienplanung besprochen wurde, dass man sagt, dass die Interferone durchaus unterschiedliche Wirksamkeit haben. Es gibt ja bisher wenig Evidenz, die tatsächlich diese Vergleiche in der Form gemacht haben. Wir haben uns tatsächlich für diesen Vergleich entschieden und es musste patientenindividuell festgelegt werden, dass der Studieneinschluss und der Wechsel auf Rebif 44 als angemessen gilt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Also, verstehe ich es richtig, dass Sie das nicht nachliefern können, oder verstehe ich das falsch?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Vielleicht war die Antwort noch nicht ausreichend. Herr Eyding hat nach konkreten Zahlen gefragt. Also, der Hinweis von Frau Roske auf die zVT war schon richtig; ich habe gerade nachgesehen.

**Herr Eyding:** Der Hinweis auf die zVT ist nicht ganz richtig aus meiner Sicht, weil es eine sehr großzügige Interpretation des Wechsels ist. Es ist ja von Interferon 1a auf Interferon 1a gewechselt worden; diese Patienten sind in der RMS2 noch drin. Die einzigen Patienten, die



nicht mit drin sind, sind die, die mit Rebif 44 vorbehandelt worden sind. Die Patienten, die Rebif 22 bekommen haben, und die Patienten, die Avonex bekommen haben, sind in dieser Population mit drin. Das ist eine sehr großzügige Interpretation des Wechsels, weil vom gleichen Wirkstoff auf den gleichen Wirkstoff gewechselt wird, nur auf einem anderen Zugangsweg und gegebenenfalls in einer anderen Dosierung. Meiner Interpretation nach ist das nicht ausreichend. Ich würde mir wünschen, wir würden alle Patienten in einer Subgruppe sehen, wo alle Interferon-1a-Vorbehandelten ausgeschlossen sind, mindestens; ich persönlich bin sogar der Meinung, dass auch 1b eine effektmodifikatorische Komponente beinhalten könnte. Ich sehe auch Nicken auf Seiten der AkdÄ; insofern wäre wenigstens die Erfüllung der formalen Anforderung an die zVT in dieser RMS2-Population sehr wünschenswert. Und, wie Herr Vöcking schon richtig gesagt hatte, die Zahlen wären auch schon schön, zu wissen, das können Sie vielleicht jetzt schon sagen, wie viele Patienten eigentlich in der RMS2 tatsächlich mit Interferon 1a bzw. Interferon 1b noch vorbehandelt sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske, gibt es dazu Zahlen?

**Frau Dr. Roske (Roche):** Diese Population der hochaktiven ist jetzt schon eine Subgruppe der gesamten Population von RMS, das heißt, es ist eine Post-hoc-Population, die ja per se schon relativ klein ist und nur 10 Prozent der Gesamt-RMS-Population ausmacht. Wenn wir diese jetzt noch einmal aufteilen in Sub-subgruppen, dann wird es enorm schwierig, Effekte zu zeigen. Wir haben uns hier ganz strikt an die Vereinbarung mit dem G-BA aus dem Advice gehalten, diese Subgruppe klar zu definieren. Uns war an dieser Stelle wichtig, den Zusammenhang herzustellen zwischen adäquater, mindestens sechsmonatiger Vortherapie und dem folgenden, bzw. unter der Therapie erfolgten Ereignis von Krankheitsaktivität, was einen Wechsel per se möglich macht. – Den Anteil für die Interferone 1a müsste ich nachliefern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also können Sie auch nachliefern? Frage: Würden Sie es auch tun? Meine Bitte wäre: Wenn Sie es tun wollten im Grunde, dann relativ zügig, also as soon as possible. Okay? Nehmen wir so zu Protokoll. – Können wir Herrn Vervölgyi dazwischen nehmen? Also, ich habe gesehen, dass Nachfragen da sind. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte Herrn Eyding in einem Punkt unterstützen. Wir haben einerseits in der Dossierbewertung schon geschrieben, dass tatsächlich die Zahlen fehlen zu der Vorbehandlung von RMS2, und Sie sind auch in der Stellungnahme überhaupt nicht darauf eingegangen. Das wollte ich noch einmal betonen, weil eigentlich die Zahlen zum jetzigen Zeitpunkt schon hätten vorliegen können, und müssen meines Erachtens.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, die werden aber nachgeliefert. – Herr Eyding, Ihre Frage zwei ist noch nicht beantwortet.

**Herr Eyding:** Ja, die Frage zu Interferon-1b ist noch nicht beantwortet und die Frage, ob Sie das nachliefern können ohne die 1a-Vorbehandelten ist, glaube ich, auch noch nicht explizit beantwortet worden. Es wäre vielleicht noch ganz gut, das einmal zu hören.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also ganz konkret, Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben keine Sub-subgruppenanalysen bisher für diese Population gemacht. Wir haben die Kohorte der Hochaktiven bisher nur in der Gesamtzahl der

selektierten Patienten, die dieses Kriterium erfüllt haben, einen Wechsel gehabt zu haben, selbst von Rebif 22 auf 44, selbst von Avonex auf Rebif 44, weil dafür Evidenz vorliegt, dass Rebif 44 das stärkste Interferon ist, und wir haben keine Analysen, die noch Subgruppen dieser Subgruppe abbilden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das heißt, es werden Zahlen nachgeliefert, aber nicht alle. – Herr Eyding, meine Bitte wäre, eine Bewertung von Studien machen wir später, das machen wir nicht hier in der Anhörung. Okay?

**Herr Eyding:** Ja, das habe ich jetzt gehört. Ich habe noch ein Verständnisproblem. Wie konnten überhaupt Rebif-44 vorbehandelte Patienten in dieser hochaktiven Population drin sein? Sie haben ja nach McDonald-Kriterien eingeschlossen, das ist ein Schub im letzten Jahr, und mit Bildgebungsparameter; Ausschlusskriterium der Studie ist, dass ein inadäquates Ansprechen nicht möglich ist. Aus meiner Sicht könnten eigentlich gar keine Patienten, die mit Rebif-44-Vorbehandlung den adäquaten Kurs gehabt haben und nicht auf ein Ansprechen angesprochen haben, in dieser Studie eingeschlossen worden sein. Aber das scheint hier offensichtlich der Fall gewesen zu sein. Wie passt das zusammen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Die Studien sind als RMS-Studien geplant gewesen, sodass primär keine Unterscheidung zwischen hochaktiv, wie sie jetzt im Dossier darzustellen war, und nicht hochaktiv, sondern aktiv, das heißt Behandlungsbedürftigkeit, abgebildet worden sind. Diese Post-hoc-Subpopulation der Hochaktiven ist ausschließlich nach dem G-BA-Hinweis passiert. Es gab Analysen für die EMA-definierten Subgruppen, die „hochaktiv“ anders definieren als sozusagen nach dem Advice passiert ist, und diese vier Subpopulationen inklusive der hochaktiven nach der EMA-Definition zeigt signifikante Vorteile für Ocrelizumab.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Sie sagen ja selber, dass das patientenindividuell entschieden worden sein musste und sagen auch, dass Rebif 44 in dieser Studie immer eine angezeigte Therapie gewesen sein muss. Das schreiben Sie im Dossier. Wenn Patienten unter einem adäquaten Kurs die Einschlusskriterien erfüllen und Schübe haben, kann ich mir das nicht vorstellen, dass das Rebif 44 eine angezeigte Therapie sein soll, auf die Sie in der Studie die Patienten dann gegebenenfalls randomisieren. Das habe ich einfach noch nicht verstanden, das müssen Sie mir vielleicht noch einmal erklären.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske, versuchen Sie es noch einmal und dann Herr Professor Ziemssen. – Wir müssten hier darauf achten und wir können Fragen stellen. Unsere Bewertungen machen wir später in einem zweiten Schritt. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Ich versuche es, ganz kurz zu machen. – Der behandelnde Arzt musste festlegen, ob eine Behandlung mit Rebif 44 angemessen ist. Die Entscheidung oblag ausschließlich dem Prüfarzt und nicht Roche an dieser Stelle.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke für die Antwort. – Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich würde jetzt auch noch mal als Prüfarzt eben halt sagen, das Kriterium – wir kennen ja in den Studien nicht hochaktive oder aktive Patienten, sondern der Patient musste in den letzten zwölf Monaten einen qualifizierenden Schub haben, um sich für die Studienteilnahme zu qualifizieren. Und man muss sagen, dass es bei der Studie ja so war, dass der Arzt schon als Therapiealternativen andere hochaktive Substanzen zur Verfügung hatte. Also zum Studienstart hatten wir Fingolimod, hatten wir eben Natalizumab zur Verfügung, das heißt der Arzt musste entscheiden: Nehme ich den Patienten in die Studie mit einem signifikanten Risiko, dass er eben Rebif 44 als Vergleichstherapie bekommt, oder nehme ich halt die Therapieoptionen, die zu dem Zeitpunkt auch zur Verfügung gestanden haben? Und der Patient wurde auch explizit in einem halben Abschnitt im Informed Consent darüber aufgeklärt, dass eben halt andere Therapieoptionen da sind und dass eben halt das Risiko besteht, dass Rebif 44 behandelt werden kann. Das ist klar auch mit dem Patienten zu kommunizieren und individuell dann zu finden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke für die Erklärung. – Jetzt habe ich auf der Agenda Frau Fasshauer.

**Frau Dr. Fasshauer:** Also, hier möchte ich aber doch widersprechen, ich meine Rebif als Risiko zu bezeichnen, wenn hier wirklich ein Schub im vergangenen Jahr oder eine MRT-Veränderung ausreichend war, um einzuschließen; das ist ja doch nicht korrekt. Mich interessiert hier natürlich auch, Ocrelizumab depletiert natürlich lang anhaltend; in klinischen Studien betrug die mediane Zeit der Repletion 72 Wochen. Wir haben in der Zwischenzeit, wenn Patienten in der Studie waren, natürlich weiterbehandelt, mindestens ein-, zweimal. Und mich interessiert natürlich: Was ist da in den Langzeitdaten geworden, Antikörpermangelsyndrom zum Beispiel. Was ich hier auch, weil ich sonst sicher nicht mehr dran komme – noch mal wissen möchte, ist die Wirkung nicht nur auf die Immunglobuline, sondern auch auf die Lymphozyten, auf die neutrophilen Granulozyten. Mich hat erstaunt, dass die Daten für das Beta-Interferon schlechter sind, also dass da wirklich die Verminderung der Lymphozyten deutlicher war als unter Ocrevus und dass Gleiche auch bei den neutrophilen Granulozyten. Da muss ich nachfragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann darauf antworten? – Herr Wernsdoerfer.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Was Sie sagen, ist vollkommen richtig, es dauert im Median 72 Wochen, bis die Zahl der B-Zellen sozusagen wiederhergestellt ist, zumindest bis zum niedrigen Normniveau. Wir wissen inzwischen aus der Nachbeobachtung der Zulassungsstudienpatienten, die inzwischen bis zu vier Jahre nachbeobachtet sind, was ja auch präsentiert wurde bei der AAN dass sich das Risikoprofil überhaupt nicht verändert. Also, die Patienten bleiben so, was die Wirksamkeit angeht, stabil, auf dem einmal erreichten Niveau verbessern sich zum Teil sogar und auch, was Nebenwirkungsrisiken angeht, inklusive auch Malignitäten, sind hier keinerlei neue Signale im Langzeitverlauf bislang zu erkennen. Wir nehmen das Thema natürlich sehr ernst und haben zusammen die mit der Zulassungsbehörde einen Risikomanagementplan ausgearbeitet, der natürlich explizit hier in puncto Langzeitdaten weiter guckt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke für die Antwort. – Professor Paul, Sie hatten sich zwischenzeitlich einmal ansatzweise gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Nur einen ganz kurzen Punkt zur Diskussion von eben, das wurde ja auch von Herrn Eyding, und auch von Herrn Ziemssen kommentiert. Ich denke, die Versuche, jetzt hier mit aktiver oder nicht aktiver MS und der Rebif-44-Problematik umzugehen, zeigen eigentlich eines sehr deutlich, nämlich dass das Studiendesign diesbezüglich schon, ich sage einmal, unzulänglich war. Es ist auch problematisch, wenn Sie die Entscheidung, ob jemand da noch einmal auf Rebif 44 randomisiert wird, dem Prüfarzt oder dem Patienten überlassen. Das birgt erhebliches Verzerrungspotenzial, wenn ein Patient, der auf einem Interferon, ich sage einmal, völlig egal, welches, Krankheitsaktivität hat, egal ob hochaktiv oder nur ein bisschen aktiv oder so etwas, eine 50-Prozent-Chance hat, noch mal auf ein Interferon randomisiert zu werden, also auf eine Substanz, die ihm im Vorfeld der Studie schon nicht geholfen hat. Das heißt, Sie hätten streng genommen, wenn Sie als Vergleichsarm zu Ocrelizumab ein Interferon wählen, hätten Sie Interferon-vorbehandelte Patienten komplett ausschließen müssen und hätten eigentlich nur unbehandelte und zum Beispiel zu dem Zeitpunkt mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten einschließen dürfen, um genau dieses Problem nicht zu haben, was Sie jetzt nämlich argumentativ haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So, das war nun nicht nur eine kurze, sondern eine längere Bemerkung, die im Grunde veranlasst, dieses ganze Thema wieder aufzugreifen. Ich meine, wir können uns noch stundenlang hier unterhalten über Fragen zum Studiendesign usw. nachdem die verschiedenen Punkte jetzt benannt worden sind. Aber irgendeine Frage der Bewertung in einer weiteren nachfolgenden Sitzung, da müssen wir schauen, wie wir damit umgehen etc.

Aber Herr Knoerzer, ich gebe Ihnen trotzdem Gelegenheit, jetzt wieder etwas dazu zu sagen. Sie sind ja im Grunde provoziert worden. Wenn es geht, jetzt kurz.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Dann mache ich es ganz kurz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nein, Sie haben als pU immer im Grunde die Gelegenheit, sich so zu äußern, wie Sie es für richtig halten; also ich schneide Ihnen hier nie ein Wort ab bei einer Anhörung. – Okay.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Danke. – Also, das Studiendesign wurde gewählt, da standen die hochaktiven Patienten als eine Teilpopulation gar nicht als separate Frage im Raum. Das war, wie Frau Roske es vorher gesagt hat, ein Wunsch, eine Bitte, ein Hinweis vom G-BA, wir haben das versucht, post-hoc zu machen und, natürlich ist, wenn es eine Post-hoc-Anfrage gibt, das Studiendesign nicht optimiert auf beide Subpopulationen; das ist ja klar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – So, jetzt gehe ich nach der Liste hier vor. Jetzt bin ich froh, dass Herr Kuhn endlich einmal dran kommt. Vielleicht, Herr Kuhn, können Sie gleich ein Thema von mir mitnehmen, Thema Nebenwirkungen, weil wir das Thema neben vielen anderen thematisieren. – Herr Kuhn Sie sind dran.

**Herr Kuhn:** Das wollte ich ansprechen, das Thema Nebenwirkungen. Sie haben ja Ocrelizumab auch bei rheumatoider Arthritis und bei systemischem Lupus erythematodes untersucht in einem extensiven Phase-III-Studiendesign, und alle diese Studien wurden in toto beendet, weil opportunistische Infektionen aufgetreten sind. Also, das reicht von Pneumocystis jiroveci über Histoplasmose bis zu systemischen Candidiasis-Fällen. Die EMA diskutiert das im EPAR, also ausführlich, und macht da hauptsächlich die Risikofaktoren Alter und

Komorbiditäten verantwortlich. Wir sehen ja auch in der Studie bei RMS – das IQWiG hat es ausgeführt –, dass für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eine Effektmodifikation vorliegt, dass ältere Patienten unter Ocrelizumab mehr Nebenwirkungen haben als unter Rebif im Vergleich zu jüngeren Patienten. Kann es sein, dass Sie diese opportunistischen Infektionen bei MS nur deswegen nicht sehen, weil Sie nur Patienten unter 55 Jahren eingeschlossen haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Wernsdoerfer.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Die von Ihnen angesprochenen Studien in rheumatoider Arthritis und zum Beispiel auch Lupus, das waren praktisch durchweg Patienten, die eine begleitende immunsuppressive Therapie hatten und in der Regel Methotrexat. Wir haben quasi dann zusammen auch mit den entsprechenden Behörden dieses Studienprogramm eingestellt, weil wir diese Komedikation für zu riskant hielten und haben Ocrelizumab wie zum Beispiel bei MS jetzt nur als Monotherapie weiterentwickelt; da sehen wir dieses Risiko bislang nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay? – Ich würde die Frage gern noch weitergeben an die Kliniker. Ich halte den Punkt für wichtig, insbesondere auch wegen der Nutzenbewertung des IQWiG, Personengruppe unter c) im Grunde, da kommen wir zum geringeren Nutzen wegen der Nachteile. Also es geht darum, wie die Kliniker die Situation insgesamt sehen – Herr Professor Hemmer, fangen Sie an?

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Also, ich würde eigentlich gern mit einer Frage an Herrn Wernsdoerfer stellen. Sie haben ja das Signal unter Rituximab nicht gesehen mit opportunistischen Infektionen in dem Ausmaß. Glauben Sie denn, was das Potenzial der Nebenwirkungen angeht, dass sich Ocrelizumab von Rituximab signifikant unterscheidet, oder was war der Grund, warum Sie Ocrelizumab dann bei diesen Indikationen nicht mehr weiterverfolgt haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Fragen untereinander sind eher selten, aber Herr Wernsdoerfer, Sie haben trotzdem die Gelegenheit.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Zum einen haben wir die Entscheidung, Ocrelizumab zu entwickeln, in der MS getroffen, wie es Frau Roske vorhin auch schon ausgeführt hat, weil es zum damaligen Zeitpunkt als opportun erschienen, einen humanisierten Antikörper zu entwickeln und die geringere Immunogenität auszunutzen. Man sieht unter Rituximab durchaus auch opportunistische Infektionen, gerade auch, weil diese Patienten häufig Rituximab nicht als Monotherapie haben, sowohl im onkologischen als auch zum Beispiel im rheumatologischen Bereich, also insofern kann ich da, ehrlich gesagt, den Unterschied nicht erkennen, aber unsere Entscheidung, Ocrelizumab nicht weiterzuentwickeln, denke ich, war bisher eine verantwortungsvolle und auch im Sinne der Patienten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wagle.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Ich möchte einfach gern noch einmal die Zeit nutzen, um über Ocrelizumab zu sprechen und nicht über Rituximab. Wir stehen wirklich gern für Fragen zu Rituximab detailliert zur Verfügung, aber eben sollte doch heute im Rahmen der Anhörung des

Nutzenbewertungsverfahren Ocrelizumab, und nicht Rituximab Gegenstand der heutigen Anhörung sein.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Formell richtig, gut. – Frage trotzdem zu Nebenwirkungen, Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich denke, man muss grundsätzlich da bei solchen Infusionstherapien zwei Dinge unterscheiden. Das eine sind natürlich Nebenwirkungen, die potenziell im Verlauf, eben halt aufgrund des Wirkmechanismus, was Frau Fasshauer ja erwähnt hat und was Herr Kuhn eben auch erwähnt hat, aufgetreten, was auftreten kann. Da sehen wir ja erfreulicherweise jetzt auch mit den Langzeitdaten, die beim AAN vorgestellt wurden, dass wir keine Zunahme, jetzt auch über die Zeit schwerer Infektionen sehen. Wir sehen eben halt: MS-Patienten haben Infektionen, aber wir sehen jetzt nicht darunter, dass sich das häuft, wie wir auch schon in den ersten zwei Behandlungsjahren gesehen haben. Das Zweite sind natürlich die Infusionsnebenwirkungen, wobei natürlich eine Infusionsnebenwirkung eben halt eine Nebenwirkung ist, die bei einer regelmäßigen Therapie an zwei Tagen des Jahres auftreten kann. Also das, was auch vom IQWiG beschrieben worden ist, sind eben halt Unverträglichkeiten, leichte Infusionsreaktionen, oder bis mittelgradige Infusionsreaktionen, die dann aber auf den Tag der Infusion halt beschränkt sind. Wir haben jetzt im Rahmen des Studienprogramms und jetzt auch der Post-Zulassung schon 150 Patienten seit – jetzt natürlich nicht die 150, aber eben halt – über sechs Jahre jetzt behandelt, also auch im Rahmen der Zulassungsstudie sind da einige Patienten mit dabei, und wir hatten jetzt einen Patienten bei der Infusion, wo wir dann die Infusion für eine halbe Stunde unterbrechen mussten aufgrund einer Infusionsreaktion. In der Regel ist es so, dass die Infusionsreaktionen mit der jetzt auch vorgeschlagenen Prämedikation Antihistaminikum und mit der niedrig dosierten Prednisolon-Therapie eigentlich die Seltenheit sind bei den Patienten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe noch eine ergänzende Frage. Laut dem EPAR kann es doch ein Tumorrisiko geben. Ist Ihnen so etwas begegnet, oder wie sieht das aus?

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Wir haben die – es sind ja jetzt auch im Nachgang mit den neuen Daten, auch bei der AAN in Los Angeles – Analysen, die das mit anderen Kohorten vergleicht, zum Beispiel das dänische MS-Register ist sehr gut, weil das eben halt mit dem dänischen Krebsregister in Zusammenhang gebracht worden ist, und wenn man diese Daten epidemiologisch vergleicht, was eben halt beim Kongress vorgestellt wurde, sehe ich jetzt auch im langfristigen Verlauf kein Signal. Natürlich, deswegen sind diese Langzeitstudien auch so wichtig, die sowohl FDA als auch EMA fordern, aber im Moment ist das, was wir dort an Epidemiologie sehen, kein Signal.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor Hemmer. – Herr Professor Braune, ich würde Sie aber auch noch gern zu diesem Thema hören. – Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ganz kurz zu den Infusionsreaktionen. Ich denke, das ist im Alltag kein Thema; das sehe ich jetzt nicht als wirklich relevant an. Was ich schon als relevant ansehe, das sind die möglichen Langzeiteffekte von der B-Zelldepletion. Unsere

Erfahrung ist, dass insbesondere im höheren Alter diese Repletion länger dauert und zum Teil gar nicht mehr komplett stattfindet. Ich denke, die Frage des Langzeittumorrisikos und vor allem des Infektionsrisikos wird man nur über entsprechende Nachbeobachtungen belegen oder ausschließen können. Ich glaube nur, von den Erfahrungen, was die Vergangenheit zeigte, ist es sehr wahrscheinlich, dass auf lange Sicht – ähnlich wie, – ich führe jetzt leider noch mal das Rituximab an –, was in der Langzeittherapie insbesondere bei älteren Patienten das Thema Infektionen ein alltagsrelevantes Thema werden wird.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Ich kann nicht viel mehr beitragen außer meine beiden Vorredner, weil uns persönlich die Langzeiterfahrungen fehlen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Abschließend noch Herr Professor Paul, von Ihnen noch etwas?

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Ich kann dem nur zustimmen, ich denke, die Frage Malignom, Risiko, opportunistische Infektionen kann aktuell nicht beantwortet werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Agenda jetzt Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Ich habe noch zwei Fragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich versuche jetzt, etwas Druck zu machen. Ich schaue einmal auf die Uhr. Wir können auch bis heute Nachmittag hier noch sitzen, okay. Ich habe Zeit. – Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Zum einen noch einmal zur PPMS: Gibt es Informationen darüber, ob die PPMS-Patienten im Vorfeld immunologische Behandlungsversuche bekommen haben? Das sind ja Patienten, die so auf Halde, sagen wir einmal, liegen und bei denen nun doch als Verzweiflungstat ab und zu Maßnahmen getroffen werden; erste Frage.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Es antwortet Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Ja, es gab bei einzelnen Patienten – die Zahl ist gering – Vortherapieversuche mit Glatirameracetat und auch Interferon.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Ziemssen ergänzend.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich glaube, wir müssen sehen, wenn wir die Versorgungslandschaft in Deutschland anschauen, ist das regional sehr unterschiedlich. Bei uns im Zentrum haben wir zum Beispiel keine Off-label-Behandlung, zum Beispiel bei PPMS gemacht, das sind alles naive Patienten, weil ich eine nicht zugelassene Medikation dann als eine Gefährdung für den Patienten ansehe, aber wir haben zum Beispiel auch im Early-Access-Programm des Ocrelizumabs Patienten gehabt, die mit Natalizumab behandelt worden sind, das ist ja auch einer der Take-over-PML-Fälle, die unter Ocrelizumab aufgetreten sind, ganz fatal, dass ich eben ein Off-label-Patienten mit Natalizumab behandelt habe, weil der eben eine Komplikation entwickelt hat, bevor er dann auf Ocrelizumab umgestellt wurde.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ergänzung, aber kurz.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Zu diesem genannten Compassionate-Use-Programm: Wir haben bei den Patienten die Vortherapien erhoben, und es gibt ungefähr 40 Prozent der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Vortherapie hatten, genau wie Herr Professor Ziemssen sagte, und wir werden die Ergebnisse bei der DGN auch präsentieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Bei uns im Register sind 89 Prozent der Patienten nie behandelt worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Carl, Antwort ausreichend?

**Herr Dr. Carl:** Jawohl. – Dann meine zweite Frage, wenn es erlaubt ist. Gibt es eine klinische Korrelation zu den erhobenen MRT-Befunden, beispielsweise Hirnvolumenreduktion bei der PPMS, korreliert das miteinander mit den nicht Bein-betroffenen Funktionen der Patienten, also Armfunktion, Depression, Hirnorganik vor allem?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben diesen Zusammenhang nicht untersucht, weil bildgebende Verfahren, insbesondere Hirnvolumen, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wurden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, nehmen wir zur Kenntnis. – Ich habe auf der Agenda jetzt nichts mehr. – Dann Herr Eyding noch einmal?

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine kurze methodische Frage zu den OPERA-Studien; die geht wahrscheinlich an Herrn Knoerzer. Es geht um die Behinderungsprogression und die Imputation. Wenn ich es richtig verstanden habe, sind ja nur dort Imputationen notwendig, wenn Patienten die Studie abgebrochen haben und die Behinderungsprogression eben nicht mehr nach den 24 Wochen bestätigt werden konnte. Bei den Patienten, die sozusagen gegen Studienende ihre erste Progression hatten und dann eine Bestätigung erst nach Studienende bekommen haben, die waren dann in der Nachbeobachtungsphase. Und da tritt dann auch gar nicht der Bedarf auf, irgendwelche Zensierungen vorzunehmen oder Imputationen durchzuführen. Verstehe ich das richtig, weil Sie sprechen im Dossier immer nur von den Abbrechern, aber Sie sprechen nicht von den Patienten, die hier sozusagen gegen Ende, also Woche 96 sozusagen, ihr erstes Ereignis haben, also ihre Behinderungsprogression, zu der dann die Bestätigung noch getroffen werden muss, eben 24 Wochen später. Diese Patienten sind alle oder fast alle in der Nachbeobachtungsphase abgedeckt worden. Ist das richtig?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Es ist egal, wann das war. Für die RMS gab es überhaupt keine Mutationsstrategie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Jetzt bin ich verwirrt. Sie haben ja für die OPERA-Studien doch mit und ohne Imputation für die Behinderungsprogression differenziert, einmal dass die Zensierung – –



(Zuruf: Oratorium-Studie, PPMS!)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Bitte wäre, jetzt nicht irgendwelche Selbstgespräche zu führen, sondern wenn, dann sich offiziell zu äußern, auch für das Protokoll; das geht auch in Richtung pU. – Herr Knoerzer? Oder wer will von Ihnen antworten? Weil Sie da jetzt so untereinander diskutieren. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Es tut mir leid für die Verwirrung. Das war, um uns kurz abzustimmen, in der Oratorium-Studie wurde imputiert, und in den beiden OPERA-Studien für die primären Endpunkte wurde nicht imputiert.

**Herr Eyding:** Ja, Sie haben sich für die Strategie entschieden, aber es gibt ja das Problem trotzdem, dass Sie dann alle Patienten, die keine bestätigte Progression haben, als Non-Responder gewertet haben. Das haben Sie ja trotzdem so gemacht. Also, es gibt ja durchaus auch die Möglichkeit, das nicht so zu machen, und die eben halt als Responder zu werten. Dafür haben Sie sich entschieden, das nicht so zu machen. Meine Frage ist jetzt: Wenn Sie keine Daten zu der Behinderungsprogression haben, nach Studienende sozusagen, dann sind die in dieser 24-Wochen-Phase trotzdem noch nachbeobachtet worden, und dafür haben sie dann auch Daten für die Progression? Das heißt, da haben wir keine oder wenige Patienten, die sozusagen zensiert worden sein mussten. Ist das richtig? Also, ich verstehe Ihre Studie richtig: Sie haben bis in der Woche 96 die Doppelblindphase und dann gibt es eine Nachbeobachtungsphase. In dieser Nachbeobachtungsphase haben Sie dann eben zum Beispiel Behinderungsprogressionen bestätigen können, und diese Patienten sind tendenziell auch nicht zensiert worden, weil man dafür Daten hat. Das heißt, sie haben nicht sehr viele Patienten, die Sie als Non-Responder werten, die keine Behinderungsprogressionsbestätigung am Ende der Studie hatten, weil die eben noch in der Nachbeobachtungsphase nachbeobachtet wurden. Habe ich das so richtig verstanden oder haben Sie mich richtig verstanden?

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Knoerzer, versuchen Sie einmal eine Antwort darauf. Ich kann es zwar nicht mehr verfolgen, wir müssten nur, Herr Eyding, hier aufpassen, Methodendiskussion können wir später noch bewerten etc. pp., sondern wir haben hier die Anhörung zu machen, wir können Fragen richten an den pU, die können beantwortet werden; aber Bewertungen oder so sind nicht Angelegenheit in dieser Stunde hier. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich muss gestehen, ich bin nicht ganz sicher, ob ich es verstanden habe. Ich versuche einmal eine Antwort. Also, die Daten, die aus der Nachbeobachtungsphase kommen, die kamen ja später als die Daten für die pivotale Auswertung. Deswegen wäre es in meinem Verständnis so, dass die dann nicht mit drin sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine ganz kurze Nachfrage andersherum gestellt: Was haben die Patienten in der Nachbeobachtungsphase da bekommen, welche Behandlung, sind sie auf ihrer ursprünglichen Bahn geblieben bzw. ihrer Zuteilung; sie sind zwar entblindet worden, oder gab es ein Cross-over, oder was haben die da bekommen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske, versuchen Sie zu antworten. Frau Scheiderbauer aber sonst würde ich Sie bitten, ich habe den Eindruck, dass Sie eben die Studienanlage verstanden haben, sonst vielleicht Herr Eyding.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Das wäre ja meine Frage ja gewesen, aber ich hätte sie anders formuliert; vielleicht ist es dann klarer. Darf ich das noch einmal tun?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Dann versuchen Sie einmal, die Antwort so zu formulieren, dass vielleicht nicht nur der pU, sondern auch wir sie verstehen.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Also, das Studiendesign hat vorgesehen, 96 Wochen Behandlungsdauer, aber mindestens 120 Wochen Nachbeobachtung, und es ging um PPMS und ORATORIO; aber die Mindestdauer galt nur, wenn mindestens 253 bestätigte Fälle vorlagen. Und wenn zu diesem Zeitpunkt nicht, dann hätte die Studie vorgesehen, noch länger nach zu beobachten, das heißt diese 253 Fälle hätten Sie vorlegen müssen, deswegen habe ich von Anfang an oder seit ich das kapiert habe, diese Nutzenbewertung, warum sind überhaupt fehlende Daten ersetzt worden? Das hat Herr Eyding gemeint, das hätte gar keine geben dürfen, eigentlich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt versuchen wir, diese Frage zu beantworten, in der Hoffnung, dass das in die Richtung geht, Herr Eyding, die Sie avisiert haben. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir reden hier gerade über zwei verschiedene Indikationen. Herr Eyding redet von der RMS, wo nicht imputiert wurde, wo Studienende auch Cut-off ist für die Analysen, und Frau Scheiderbauer, Sie reden von der PPMS, die per se ja länger beobachtet wurde, 120 Wochen, und wo imputiert wurde, was im Vorfeld mit der EMA besprochen wurde, weil aufgrund des Kontinuums der PPMS als sinnvoll betrachtet wurde, dass man nicht davon ausgeht, dass Patienten, die die Studie abbrechen – und Abbruchgründe sind ja primär nicht ausreichende Wirksamkeit oder Nebenwirkungen, die unerwünscht sind, dass die von der Behandlung weiter profitieren und daher ist für die PPMS imputiert worden. Über die Nachbeobachtung würden wir jetzt hier im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung nicht sprechen, weil das Studienende und die Daten des Dossiers für diesen Prozess, wie ich glaube, die relevanten sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Scheiderbauer.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Also, das bedeutet, Sie haben einfach die Studie schneller geschlossen, weil es hätte ja jetzt sozusagen für jeden Patienten nur noch ein halbes Jahr gedauert mit 24 Wochen Bestätigung. Mehr will ich nicht mehr dazu sagen, ich will das auch nicht ewig ausbauen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Also, bei der ORATIO für die PPMS wurden die Patienten über die 120 Wochen hinaus noch weitere zwölf Wochen verblindet weitergeführt und dann entblindet weiter beobachtet, und natürlich liegen dafür erste Ergebnisse vor. Man sieht, dass der Effekt, gerade was die Behinderungsprogression betrifft, am Ende der verblindeten Phase – das ist dann Woche 144 – den Effekt bestätigt und das obere Konfidenzintervall von 0,98 auf 0,90

sogar absinkt und damit den werttragenden Effekt auf die Behinderungsprogression nachhaltig zeigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Eyding war das jetzt so auch in Ihre Richtung gehend? Genickt. Okay. – Dann habe ich auf der Agenda jetzt noch Frau Teupen und Herrn Carl, und dann sollten wir einmal den Versuch unternehmen, wo man etwas zusammenbinden kann. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Nur ganz kurz, noch einmal vielleicht zu einem anderen Teil, zur Lebensqualität. Sie haben ja gesagt, die Behinderungsprogression ist enorm von Vorteil für die Patienten. Wir sehen ja insgesamt in der Nutzenbewertung keine signifikanten Unterschiede insgesamt für die Summen-Scores. Können Sie da etwas dazu sagen, wie Sie das einschätzen? Oft liegen bei der PPMS gar keine verwertbaren Daten vor. Vielleicht können Sie das noch mal kurz erläutern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben in der Stellungnahme umfangreich beschrieben, warum wir die Rücklaufquoten und die 70-Prozent-Hürde als genommen sehen und damit auch Daten vorliegen haben. Es sind umfangreich in den Studien Lebensqualitätsdaten erhoben worden, bei der RMS haben wir für die nicht hochaktive Population einen geringen Zusatznutzen, bei der körperlichen Funktionalität mit einer MID von 5, die mit dem G-BA abgestimmt war und in den anderen Verfahren adäquat akzeptiert wurde, wir sehen auch für diese Population in der RMS für die körperliche Funktionsfähigkeit körperliche Schmerzen, Vitalität und psychisches Wohlbefinden, also in Subskalen des FS-36 signifikante Vorteile für Ocrelizumab. Und wenn wir jetzt auf die PPMS gehen, um da die Lebensqualität noch abzubilden, auch da sehen wir, dass die 70-Prozent-Hürde genommen ist, wenn man die betrachtet, die in der Lage waren, Fragebögen noch auszufüllen, die Drop-out-Rate, also die Abbruchrate in der PPMS-Studie war unerwartet hoch, insbesondere beim Best-Supportive-Care-Arm und wir sehen hier Vorteile im Gesundheitszustand und bei der Lebensqualität, auch beim SF-36 die Fünf-Punkte-Hürde wieder mit Vorteilen für körperliche Schmerzen, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Also, wir sehen durchaus, dass die Effekte, die sich auf die Behinderungsprogression und auch die Fatigue widerspiegeln und das gute Sicherheitsprofil in der Lebensqualität niederschlagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke, Frau Roske. – Herr Knoerzer, ergänzend?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Eine ganz kurze Ergänzung, warum haben das IQWiG und wir da eine unterschiedliche Sicht auf die Dinge? Unsere Sicht auf die Dinge ist, dass wir nur die Patienten berücksichtigen können, die zu dem Zeitpunkt in der Studie sind, also die Fragebögen auch ausfüllen können. Das IQWiG sagt, wir müssen es basieren auf die, die zum Studieneinschluss da waren; da kommen die unterschiedlichen Prozentzahlen her.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ausreichend, Frau Teupen? – Okay. Dann Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Mir geht es noch einmal um die unterschiedlichen Ersetzungsstrategien bei der PPMS, bei den Drop-outs hier. Gibt es von Ihrer Seite aus ergebnisunabhängige rationale Gründe, eine von beiden Ersetzungsstrategien zu bevorzugen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, bitte, Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Die Ersetzungsstrategie 2, die wir als Imputation im Dossier beurteilt haben, hat sowohl klinische als auch methodische Aspekte. Ich würde den klinischen Part übernehmen und dann gern dem Dr. Knoerzer das Wort weitergeben wollen, wenn Sie es gestatten, Herr Vorsitzender?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja klar.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben bei der PPMS ein Kontinuum: Wir haben die stetige Behinderungsprogression. Ich habe das im Vorfeld schon gesagt, man geht davon aus, dass die Patienten, die eine Behinderungsprogression innerhalb der Studie zeigen, gemessen an der EDSS-Skala, das sind ja Ein-Punkte-Zunahme unter 5,5 und 0,5 Punkte, also ein halber Punkt über 5,5, dass diese Patienten aufgrund des Kontinuums nicht auf ihren Ausgangswert zurückkommen. Daher wurde die Imputation, also die Akzeptanz, dieser Fortschritt, die Behinderungsprogression verbleibt als die medizinisch vertretbare und sinnvolle mit der EMA besprochen und auch für den primären Endpunkt so entsprechend festgelegt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Antwort; okay. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Knoerzer. Ergänzung, keine Frage, sondern Ergänzung.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich würde gern den Ball, den Frau Roske in meine Richtung geschubst hat, noch schnell aufnehmen. Wenn es so ist, dass wir einen progredienten Verlauf annehmen müssen, dann ist die vernünftigste Ersetzungsstrategie – Frau Roske hat es angedeutet –, dass wir erwarten müssen, dass es dem Patienten, zu seinem Nachteil leider, weiterhin schlechter geht. Das ist ein vernünftiges Maß; wir haben ja auch weitere, ich sage einmal, Analysen beigefügt, das IQWiG hat die auch bewertet. Wir glauben, dass diese mit der Imputation die vernünftigste ist, die die meiste Information enthält, weil bei den anderen darf die Information weg, zumindest dass es mal eine ursprüngliche Progression gab, und diese Sensitivitätsanalysen, die zeigen zumindest numerisch alle in die gleiche Richtung. Sie sind sie nicht signifikant, das braucht uns auch nicht wundern, denn wir haben ja Informationen weggeworfen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Professor Groß.

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Imputation oder nicht Imputation sind zwei Endstrecken, das heißt der echte Wert liegt irgendwo dazwischen. Wenn der Effekt ein robuster wäre, dann wäre in beiden Fällen ein signifikanter Effekt zu verzeichnen gewesen. Hier ist es eben nur ein signifikanter Effekt mit Imputation. Der wahre Wert liegt zwischen beiden Extremen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehme ich so zur Kenntnis. Noch ein Kommentar vom pU? – Frau Wagle.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Diese Vorgehensweise, die wir angewandt haben, war präspezifiziert und auch initial mit der EMA abgestimmt. Numerisch zeigt der Effektschätzer immer ins Positive.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Bei der Imputationsstrategie, die wir anwenden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut, lasse ich so stehen, steht im Protokoll, muss bewertet werden. – Herr Vervölgyi, haben Sie noch einen Kommentar?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur noch kurz auf zwei Dinge eingehen, einmal auf die 70-Prozent-Regel, warum wir da eigentlich unterschiedliche Herangehensweisen haben. Das liegt halt daran, dass man versuchen möchte, den initial geplanten randomisierten Vergleich aufrechtzuerhalten, und das ist halt der Grund, warum man die Rückläufe bezieht auf die Patienten, die zu Beginn eingeschlossen worden sind und nicht auf die, die zu einem bestimmten Zeitpunkt die Fragebögen abgegeben haben, weil man dann genau diesen randomisierten Vergleich nämlich bricht. Hier ist es halt so, dass dadurch, dass diese Fragebögen, um die es hier geht, die sind zu Baseline Woche 48 und zu Woche 120 erhoben worden, schon zu Baseline relativ wenige Patienten ausgefüllt haben, und wenn man sich dann anguckt, wie viel Patienten haben eigentlich noch einmal einen wiederholten ausgefüllt, dass es tatsächlich dann unter die 70 Prozent geht, bezogen hier auf die randomisierten; das ist der eine Kommentar.

Der zweite bezieht sich tatsächlich auf die Ersetzungsstrategie 2, aber da möchte ich einfach nur Herrn Groß recht geben, ich wollte genau das Gleiche sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Will der pU noch darauf antworten? – Herr Kuhn, wollen Sie zunächst noch was sagen? Also, irgendwie müssen wir zum Schluss kommen, aber der pU muss das Recht haben, sich noch einmal dazu zu äußern. Wollen Sie erst?

**Herr Kuhn:** Ich habe nur eine Rückfrage noch einmal zu der Imputation, ganz kurz. Da stelle ich mir dann die Frage, wenn Sie sagen: Der EDSS kann bei PPMS eigentlich nicht mehr besser werden, warum die EMA dann die Confirmed Disability Progression fordert und nicht einfach nur eine Änderung im EDSS? Das wäre Frage 1. Und Frage 2: Herr Knoerzer, Sie hatten vorhin angemerkt, dass die Beobachtungszeiten unterschiedlich seien und deswegen die Time-to-event-Analyse bei der PPMS, bei der Disability Progression die bessere sei. Die Daten zu den Beobachtungszeiten – das hat das IQWiG kritisiert – in der Nutzenbewertung fehlen allerdings weiterhin. Die haben wir nicht. Also, wir können eigentlich nicht einschätzen, ob die Beobachtungszeiten in der Studie unterschiedlich waren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann vom pU darauf antworten? – Frau Roske, wollen Sie beginnen, Herr Knoerzer, oder umgekehrt? Sie müssen sich nur einigen; nicht gleichzeitig. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Ich hatte vorhin schon ausgeführt, dass die Abbruchraten in den Studien signifikant unterschiedlich waren. Wir sehen sowohl bei der RMS für die nicht hochaktive, für die hochaktive und in der PPMS-Population in jedem dieser drei Populationen signifikante Unterschiede in den Abbruchraten, mit Vorteilen für Ocrelizumab, dass die Patienten auf Ocrelizumab länger verbleiben. Wir sehen insbesondere bei der PPMS eine Abbruchrate von über 33 Prozent im BSC-Arm versus 20 Prozent. Die Planung für den primären Endpunkt, der mit Imputation im Protokoll und mit der EMA so fixiert wurde, ist mit einer Abbruchrate von 20 Prozent geplant worden, sodass man daraus sicherlich auch noch einmal auf die Ergebnissicherheit schauen kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Knoerzer, wollen Sie ergänzen? Nicht? Okay.  
– So, doch.– Ja oder Nein?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Zu dem Punkt, den Frau Roske gerade noch beantwortet hat, nicht, zu dem ersten Punkt mit den Imputationsstrategien vielleicht doch. Da war mein Punkt, dass wir gesagt haben, alle Sensitivitätsanalysen, wie es Frau Wagle auch gesagt hat, zeigen numerisch in die richtige Richtung. Es ist natürlich so, wenn der Effekt jetzt riesengroß gewesen wäre, dann wären auch die ohne Imputationsmethoden angesprungen. Wir haben es auch im Dossier geclaimt, dass wir einen moderaten Effekt sehen, und da kann so ein Fall durchaus eintreten, da bin ich also nicht ganz bei Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Nicht mehr. Okay. Dann kommen wir zum Ende der Anhörung. Frau Wagle, Sie kennen das Prozedere hier. Der pU hat immer zwar nicht das letzte Wort, aber noch einmal die Gelegenheit, ein Resümee zu ziehen. Wenn sie wollen, hätten Sie es. Aber meine Bitte wäre, jetzt nicht mehr ellenlang. – Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Ich möchte kurz zusammenfassen. Ocrelizumab ist der erste Wirkstoff in der MS, der sowohl für die Behandlung der schubförmigen als auch der primär progredienten multiplen Sklerose zugelassen ist. Es besteht eine ausgezeichnete Evidenzbasis aufgrund dreier randomisiert kontrollierter Studien, und Ocrelizumab konnte in beiden Indikationen bedeutsame patientenrelevante Vorteile bei gutem Sicherheitsprofil zeigen. In der Indikation PPMS besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Deshalb ist aus unserer Sicht auch ein moderater Effekt, wie es Ocrevus zeigt, ein großer Gewinn für den Patienten. Bei beiden Indikationen möchten wir noch einmal den Effekt auf die Behinderungsprogression als ein schwerwiegendes Ereignis herausstellen.

Bezüglich schubförmiger MS möchte ich noch einmal betonen, dass in der klinischen Praxis der Einsatz einer Therapie stets patientenindividuell und unabhängig von der Altersgrenze 40 getroffen wird. Hier handelt es sich um eine zufällige, nicht relevante Effektmodifikation.

Bezüglich PPMS zwei Punkte: Einmal – das zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtrate der Infektionen und die schwerwiegenden Infektionen – kein statistisch signifikanter Unterschied und zum anderen die von uns angewandte Ersetzungsstrategie, die wir jetzt ausführlich diskutiert haben, ist aus unserer Sicht klinisch und methodisch absolut gerechtfertigt und auch vonseiten der EMA akzeptiert worden.

Wir sind überzeugt, dass in Zukunft viele Patienten von Ocrelizumab profitieren werden. Wir sehen in der schubförmigen MS eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung, also einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der PPMS, wo ein hoher medizinischer Bedarf besteht, eine moderate Verbesserung; somit einen geringen Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Wagle. Wir können damit die Anhörung schließen, mit Ihrem entsprechenden Statement. Das geht alles ein in die Beratung nicht nur in die heutige Sitzung, sondern das, das haben wir gesehen haben, was ansonsten vorliegt.

Ich bedanke mich bei Ihnen allen, dass Sie da waren, insbesondere bei den Klinikern. Ich schließe ganz offiziell die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11:35 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur  
Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2016-B-143 Ocrelizumab**

Datum:

15.11.2016

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß § 6 5. Kapitel Verfo G-BA

### OCRELIZUMAB zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (RMS)

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

|   |  |
|---|--|
| <p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>  | <p>Alemtuzumab: RRMS<br/>         Azathioprin: RMS<br/>         Dimethylfumarat: RRMS<br/>         Daclizumab<br/>         Fingolimod<br/>         Glatiramerazetat: RRMS+ CIS<br/>         Glucocorticoide: (nicht angezeigt; Akuttherapie bei Schub)<br/>         Interferon beta-1a: RMS+ KIS und SPMS+Schubaktivität (Rebif®)<br/>         Interferon beta-1b: RMS und SPMS+Schubaktivität<br/>         Natalizumab: RRMS<br/>         Mitoxantronhydrochlorid: SPMS mit und ohne Schubaktivität<br/>         Teriflunomid: RRMS</p>   |
| <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>  | <p>Plasmapherese bei Multiplen Sklerose: nicht anerkannt 24.03.2003</p>  |
| <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmapherese bei Multiplen Sklerose: nicht anerkannt 24.03.2003</li> <li>- Azathioprin: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 24. August 2001</li> <li>- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 10. April 2009</li> <li>- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016</li> <li>- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 21. Juni 2012</li> <li>- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 02. August 2012</li> <li>- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014</li> <li>- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014</li> <li>- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015, 19. Mai 2016</li> </ul> |
| <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>  | <p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname              | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Beratungsanfrage)  |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                      |  |
| Ocrelizumab                                       | - Ocrelizumab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) (siehe Abschnitt 5.1).   |
| Azathioprin<br>L04AX01<br>Imurek® und<br>Generika | Imurek® ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.  |
| Alemtuzumab<br>LEMTRADA®                          | LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)  |
| Dimethylfumarat<br>N07XX09<br>Tecfidera®          | Tecfidera® wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).  |
| Fingolimod<br>L04AA27<br>Gilenya®                 | Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:<br>– Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<br>oder<br>– Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT..(2016 Januar) |
| Glatiramer<br>acetate®<br>L03AX13,                | Copaxone® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist angezeigt zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |  |
|---|--|
| Copaxone ®  | sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.  |
| Glucocorticoide<br>z.B.:<br>Prednisolon<br>H02AB06<br>Decortin® | Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes).  |
| Interferon beta-1a ,<br>L03AB07<br>Avonex®                      | AVONEX® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS).In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.<br>Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit entzündlichem Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch sicheren Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).<br>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen. |
| Interferon beta-1a, L03AB07<br>Rebif®                           | Rebifi® wird zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).<br>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).   |
| Interferon beta-1b<br>L03AB08<br>Betaferon®                     | Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von<br>- Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).<br>- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.<br>- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|  |  |
|--|--|
| <p>Interferon beta-1b 1<br/>L03AB08<br/>Extavia®</p>     | <p>Extavia® ist indiziert zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>• Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>• Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.</li> </ul>  |
| <p>Mitoxantronhydrochlorid<br/>L01DB07<br/>Ralenova®</p> | <p>Ralenova® ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen 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 einen Punkt in 18 Monaten, befinden.<br/>Anmerkung: „EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden.</p>  |
| <p>Natalizumab<br/>L04AA23<br/>TYSABRI®</p>              | <p>TYSABRI® ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.</li> <li>oder</li> <li>- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</li> </ul> |
| <p>Teriflunomid<br/>AUBAGIO®<br/>L04AA31</p>             | <p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde</p>   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Daclizumab  
Zinbryta®  
L04AC01

Zinbryta wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). (2016-07)

Stand November 2016

Zu bewertendes Arzneimittel:

Ocrelizumab

- angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS)

zugelassene Arzneimittel

für die primäre progrediente MS sind keine Arzneimittel zugelassen

Stand November 2016

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

|  |    |
|--|----|
| Systematische Recherche:.....                        | 7  |
| Indikation:.....                                     | 7  |
| Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....          | 7  |
| IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....                  | 9  |
| Cochrane Reviews.....                                | 13 |
| Systematische Reviews .....                          | 48 |
| Leitlinien .....                                     | 75 |
| Ergänzende Dokumente .....                           | 80 |
| Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 84 |
| Literatur:.....                                      | 86 |

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Multiple Sklerose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.10.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 850 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 32 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Indikation:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

|                 |   |
|-----------------|---|
| AE              | adverse event   |
| ARR             | Annual relapse rate   |
| AWMF            | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| ÄZQ             | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin                              |
| BID             | twice daily   |
| Col             | Conflict of interest  |
| DAHTA           | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment                           |
| EDSS            | Expanded Disability Status Scale  |
| GA              | Glatirameracetat  |
| G-BA            | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN             | Guidelines International Network  |
| HD              | High dose   |
| IFN-β           | Beta-Interferone  |
| IQWiG           | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| LD              | Low dose  |
| mcg             | Mikrogramm  |
| MS              | Multiple Sklerose   |
| NGC             | National Guideline Clearinghouse  |
| NHS             | National Health System  |
| NICE            | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| NIHR HSC        | National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre              |
| ns              | nicht signifikant (statistisch)   |
| NTZ             | Natalizumab   |
| NTZ             | Natalizumab   |
| PRMS            | progressive relapsing MS  |
| pU              | pharmazeutischer Unternehmer  |
| Quality of Life | QoL   |
| RRMS            | Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS),                   |
| RTI             | respiratory tract infection   |
| SF-36           | Short Form-36   |
| SPMS            | secondary progressive MS  |



## IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

|   |  |
|---|--|
| <p><b>GBA, 2014 [10] und IQWiG, 2013 [20]</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid</p>                 | <p>Stand: 20. März 2014</p> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> von Teriflunomid (Aubagio®) gemäß Fachinformation: AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN <math>\beta</math>) 1a oder IFN <math>\beta</math>-1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.</p> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Der G-BA stuft den Zusatznutzen von Teriflunomid für Patienten mit schubförmig-remittierender MS auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht belegt ein.</p>  |
| <p><b>GBA, 2014 [8] GBA, 2016 [12] IQWiG, 2014 [15,16]</b></p> <p>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 - Dimethylfumarat</p> | <p>Stand: 16. Oktober 2014</p> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> von Dimethylfumarat (Tecfidera®) gemäß Fachinformation: Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS) ist: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.</p> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a ist nicht belegt.</p> <p><b>Beschluss vom 07.01.2016:</b></p> <p>Um hämatologische Veränderungen rechtzeitig zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen und insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen, sollte unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) kontrolliert werden. Nach Beginn der Behandlung sollten die Kontrollen im 6 bis 8 wöchigem Abstand erfolgen.</p> |
| <p><b>G-BA, 2008 [11]</b></p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab</p>   | <p><b>Fazit:</b><br/><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare</li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.</li> <li>• Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS <math>\geq 1,0</math> oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.</li> <li>• Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.</li> <li>• Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.</li> <li>• Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.</li> <li>• Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.</li> <li>• In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium-gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungs-progression betrug 64 %.</li> <li>• Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.</li> <li>• Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM</li> </ul> |
|--|---|

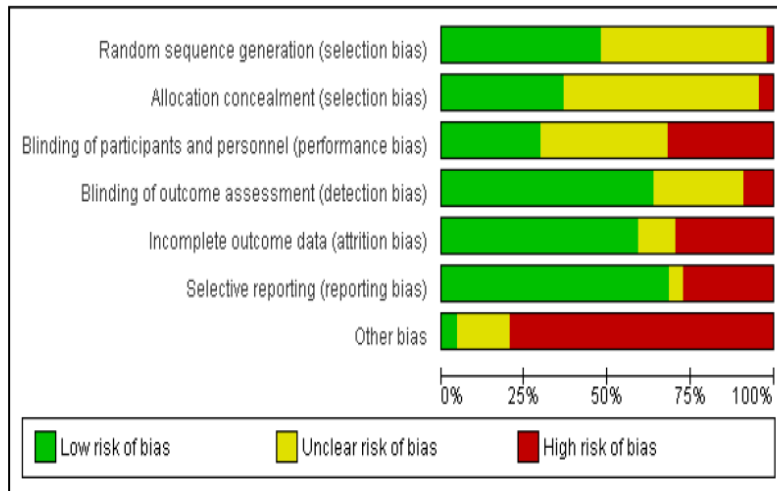
|   |   |
|---|---|
|   | <p>Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.</li> <li>• Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.</li> </ul> <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.</li> </ul>   |
| <p><b>G-BA, 2016 [9]<br/>IQWiG, 2015, 2016<br/>[17,18,19]</b></p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod vom 29. März 2012</p> | <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT</li> <li>• Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben,</p> <p>a) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt:</p> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN-β) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie</li> </ul> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>   |
| <p><b>G-BA, 2016 [7]</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab, vom 15. September 2016</p> | <p><b>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon (IFN) beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien zeigte sich gegenüber IFN beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gezeigt, aber nicht bei therapie-naiven Patientinnen und Patienten.</li> <li>• Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.</li> <li>• Im Vergleich zur Therapie mit IFN zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende, Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.</li> <li>• In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.</li> <li>• Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patientinnen und Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.</li> <li>• Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen, d. h. insbesondere solchen       <ul style="list-style-type: none"> <li>• die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid mindestens 2 Schübe innerhalb von 2 Jahren erleiden und deren Behinderung progredient ist, definiert als Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bei einem Ausgangswert von <math>\leq 5,5</math> und von mindestens 0,5 bei einem Ausgangswert über 5,5, oder</li> <li>• deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist.</li> </ul> </li> </ul> |

## Cochrane Reviews

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Filippini G et al., 2013 [5]</b></p> <p>Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis</p> | <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>1. to estimate the relative effectiveness and acceptability of immunomodulators and immunosuppressants for MS;</p> <p>2. to provide a ranking of the treatments according to their effectiveness and acceptability to inform clinical practice.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Participants 18 years age or older with a diagnosis of MS were included. Only RCTs adopting the Poser (Poser 1983) or McDonald diagnostic criteria (McDonald 2001; Polman 2005) were selected. We included all phenotypes: relapsing-remitting MS (RRMS); secondary progressive MS (SPMS); progressive-relapsing MS (PRMS); and primary progressive MS (PPMS), regardless of age, sex, degree of disability, and duration of the disease</p> <p><b>Intervention:</b> Interferon <math>\beta</math>-1b (IFN<math>\beta</math>-1b), IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif, Avonex), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, immunoglobulins, and long-term corticosteroids</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo or another active agent</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Endpunkte: Clinical relapses; Disability progression; treatment discontinuation</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Adverse events (AE)</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> We searched the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, and the Food and Drug Administration (FDA) reports. The most recent search was run in February 2012.</p> <p><b>Qualitätsbeurteilung der Studien:</b></p> <p>We assessed the risk of bias of each included study using The Cochrane Collaboration criteria (Higgins 2011).</p> |
|   | <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Forty-four trials were included in this review, in which 17,401 participants had been randomised. Twenty-three trials included relapsing remitting MS (RRMS) (9096 participants, 52%), 18 trials included progressive MS (7726, 44%), and three trials included both RRMS and progressive MS (579, 3%). The majority of the included trials were short-term studies, with the median duration being 24 months. The results originated mostly from 33 trials on IFN<math>\beta</math>, glatiramer acetate, and natalizumab that overall contributed outcome data for 9881 participants (66%).</p> <p>Anmerkung FB Med: Ergebnisse zu Studien, bei denen nicht eindeutig hervorgeht, dass nur RRMS behandelt wurde, wurden nicht aufgeführt.</p>   |

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Recurrence of relapses over 12 months (17 studies with 3581 participants)

- Natalizumab reduced the odds (OR 0.38, 95% CI 0.28 to 0.51), a 62% reduction in the number of participants who had relapses compared with placebo.
- Mitoxantrone probably reduced the odds (OR 0.14, 95% CI 0.04 to 0.48), an 86% reduction in the number of participants who had relapses compared with placebo, but the quality of evidence for this treatment was moderate.
- Azathioprine reduced slightly the odds (OR 0.63, 95% CI 0.44 to 0.89) when data across all trials that studied this agent were pooled, but meaningful odds estimates, specific for RRMS and progressive MS, were uncertain since there was only one small study for each of the two phenotypes (Ellison 1989; Goodkin 1991). The two studies (British and Dutch 1988; Milanese 1993) that included grouped data for participants with RRMS or progressive MS were excluded from the analysis.
- IFN $\beta$ -1b (Betaseron), IFN $\beta$ -1a (Avonex), IFN $\beta$ -1a (Rebif) and long-term corticosteroids might have slightly reduced the odds (OR 0.60, 95% CI 0.10 to 3.49; OR 0.72, 95% CI 0.45 to 1.14; OR 0.66, 95% CI 0.25 to 1.78; OR 0.46, 95% CI 0.12 to 1.84) of the participants with RRMS, but the quality of evidence for all these treatments was low.
- There was uncertainty regarding the effect of glatiramer acetate and intravenous immunoglobulins for RRMS since the quality of the evidence for these two treatments was very low.

Recurrence of relapses over 24 months (20 studies with 4695 participants):

- Both natalizumab and IFN $\beta$ -1a (Rebif) reduced the odds (OR 0.32, 95% CI 0.24 to 0.43; OR 0.45, 95% CI 0.28 to 0.71, respectively), a 68% and 55% reduction in the number of participants who had relapses over 24 months compared with placebo.
- IFN $\beta$ -1b (Betaseron) and mitoxantrone probably decreased the odds

(OR 0.55, 95% CI 0.31 to 0.99; OR 0.15, 95% CI 0.04 to 0.54, respectively) compared with placebo, but the quality of evidence for these treatments was moderate.

- Azathioprine reduced the odds (OR 0.64, 95% CI 0.44 to 0.94) when all the included trials of azathioprine were aggregated, but this treatment was not statistically significantly different from control when data for RRMS and progressive MS were analysed separately. Azathioprine might have decreased slightly the odds of the participants with RRMS (OR 0.36, 95% CI 0.11 to 1.21).
- Of the other five treatments (IFN $\beta$ -1a (Avonex), glatiramer acetate, methotrexate, intravenous immunoglobulins, and long term corticosteroids), the numbers of RRMS participants experiencing new relapses were not statistically significantly different from the numbers in the placebo groups.

Relapses over 36 months: This outcome was not reported in trials for RRMS.

Disability progression over 36 months (This outcome was not reported in trials for RRMS.)

Network meta-analysis (combination of direct and indirect comparisons)

Relapses over 12, 24, and 36 months  
Participants with RRMS:

a) Relapses over 12 months were provided in 16 trials (4817 participants, 32% of those included in this review) and nine treatments, IFN $\beta$ -1b (Betaseron), IFN $\beta$ -1a (Avonex), IFN $\beta$ -1a (Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, azathioprine, mitoxantrone, intravenous immunoglobulins, and long-term corticosteroids versus placebo. In the network meta-analysis there was no statistically significant effect of these treatments compared to the control groups.

b) Relapses at 24 months were provided in 16 trials (7269, 48% of those included in this review) and nine treatments, IFN $\beta$ -1b (Betaseron), IFN $\beta$ -1a (Avonex), IFN $\beta$ -1a (Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, azathioprine, intravenous immunoglobulins, long-term corticosteroids, and placebo. Mitoxantrone was the most effective agent with a median OR of 0.14 (95% CrI 0.03 to 0.55; SUCRA = 92%) followed by natalizumab (median OR 0.31, 95% CrI 0.19 to 0.55; SUCRA = 75%), intravenous immunoglobulins (median OR 0.34, 95% CrI 0.13 to 0.69; SUCRA = 70%), azathioprine (median OR 0.34, 95% CrI 0.08 to 1.30; SUCRA = 65%), IFN $\beta$ -1a (Rebif) (median OR 0.46, 95% CrI 0.25 to 0.71; SUCRA = 53%), IFN $\beta$ -1b (Betaseron) (median OR 0.50, 95% CrI 0.31 to 0.82; SUCRA = 45%), and glatiramer acetate (median OR 0.50, 95% CrI 0.29 to 0.77; SUCRA = 46%). The heterogeneity standard deviation was 0.17 (95% CrI 0.01 to 0.73).

c) Progression at 24 months was provided in 15 two-arm studies (7444

|  |  |
|--|--|
|  | <p>participants, 50% of those included in this review) and eight treatments, IFN<math>\beta</math>-1b (Betaseron), IFN<math>\beta</math>-1a (Avonex), IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, azathioprine, intravenous immunoglobulins, and placebo. Mitoxantrone seemed to be the most effective agent in reducing the number of participants with disability progression at 24 months (median OR 0.11, 95% CrI 0.01 to 0.65; SUCRA = 96%), followed by glatiramer acetate (median OR 0.52, 95% CrI 0.28 to 0.88; SUCRA = 70%). The heterogeneity standard deviation was 0.29 (95% CrI 0.03 to 0.80).</p> <p>Acceptability of the interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No difference among treatments in the number of participants who dropped out (withdrawals or lost to follow-up) due to adverse events throughout the studies, up to 24 months. The heterogeneity standard deviation was 0.16 (95% CrI 0.01 to 0.46). No sensitivity to prior for heterogeneity was observed.</li> </ul> <p>Adverse Events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serious adverse events (SAEs): no statistically significant effect of the treatments compared to the placebo groups.</li> <li>Withdrawals due to AEs: statistically significant effect of the treatments as a group compared to placebo (OR 2.41, 95%CI 1.92 to 3.03; P = 0.001) Agents associated with significantly increased odds of participants who were withdrawn due to AEs compared with placebo were interferons (OR 3.08, 95% CI 2.23 to 4.26; P &lt; 0.001), glatiramer acetate (OR 3.48, 95% CI 1.55 to 7.84; P = 0.003), natalizumab (OR 1.36, 95% CI 0.99 to 1.85; P = 0.06), azathioprine (OR 6.35, 95%CI 2.50 to 16.11; P &lt; 0.001), and intravenous immunoglobulins (OR 1.99, 95% CI 1.07 to 3.71; P = 0.03). No difference in withdrawals due to AEs was found for mitoxantrone, however only one study was included, which was likely to lead to type-II error. There were no significant differences in withdrawals in direct comparison trials of the interferons compared to each other or to glatiramer acetate.</li> <li>Serious infections / Leukaemia, lymphoma, or any other type of cancer: No stat. significant differences.</li> </ul> |
|  | <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Our review should provide some guidance to clinicians and patients. On the basis of high quality evidence, natalizumab and IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif) are superior to all other treatments for preventing clinical relapses in RRMS in the short-term (24 months) compared to placebo.</p> <p>Moderate quality evidence supports a protective effect of natalizumab and IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif) against disability progression in RRMS in the short-term compared to placebo. These treatments are associated with long-term serious adverse events and their benefit-risk balance might be unfavourable. IFN<math>\beta</math>-1b (Betaseron) and mitoxantrone probably decreased the odds of the participants with RRMS having relapses, compared with placebo (moderate quality of evidence).</p> <p>The benefit-risk balance with azathioprine is uncertain; however this agent</p>   |



|   |  |
|---|--|
|   | <p>might be effective in decreasing the odds of the participants with RRMS having relapses and disability progression over 24 to 36 months, compared with placebo.</p> <p>The lack of convincing efficacy data shows that IFN<math>\beta</math>-1a (Avonex), has a favourable benefit-risk balance in RRMS. [...] It is important to consider that the clinical effects beyond two years are uncertain, a relevant point for a disease of 30 to 40 years duration.</p> <p>Direct head-to-head comparison(s) between natalizumab and IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif) or between azathioprine and IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif) should be top priority on the research agenda and follow-up of the trial cohorts should be mandatory.</p> <p>5.) Kommentar FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da das Review alle Formen der MS behandelt, wurden nur Ergebnisse zur RMS extrahiert.</li> <li>• Neue Netzwerkanalyse von gleicher Arbeitsgruppe gibt ein anderes Urteil zu Interferon-beta ab, basierend auf einer neuen Beurteilung der Evidenz aus Netzwerkanalysen.</li> </ul>   |
| <p><b>Tramacere I et al., 2015 [31]</b></p> <p>Immunomodulators and immune-suppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis</p> | <p><b>1. Fragestellung</b><br/>To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif ), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b><br/>We included participants 18 years of age or older with a diagnosis of RRMS according to Poser (Poser 1983) or McDonald (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011) diagnostic criteria.</p> <p><b>Intervention</b><br/>Interferon beta-1b und 1a (Avonex, Rebif ), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, ocrelizumab, laquinimod, azathioprine, immunoglobulins<br/>We included regimens as defined in primary studies irrespective of their dose.</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo, above mentioned treatments</p> <p><b>Endpunkt</b></p> <p><b>Primary outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Relapses:</b> proportion of participants who experienced new relapses over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the</li> </ul> |

study (McDonald 2001; Polman 2005). A more stringent 48-hour criterion has been used in some RCTs.

- **Disability worsening:** proportion of participants who experienced disability worsening over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study. Worsening is defined as at least a 1-point Expanded Disability Status Scale (EDSS) increase or a 0.5-point increase if the baseline EDSS was greater than or equal to 5.5.
- **Acceptability:** We used treatment discontinuation due to adverse events to assess acceptability and we measured it by the number of participants who withdrew due to any adverse event over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study out of the total number of participants randomly assigned to each treatment arm.

### Secondary outcomes

The total number of serious adverse events (SAEs).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 30.09.2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

39 RCT/ 25113 Patienten

We applied no language restrictions to the search.

### Qualitätsbeurteilung der Studien

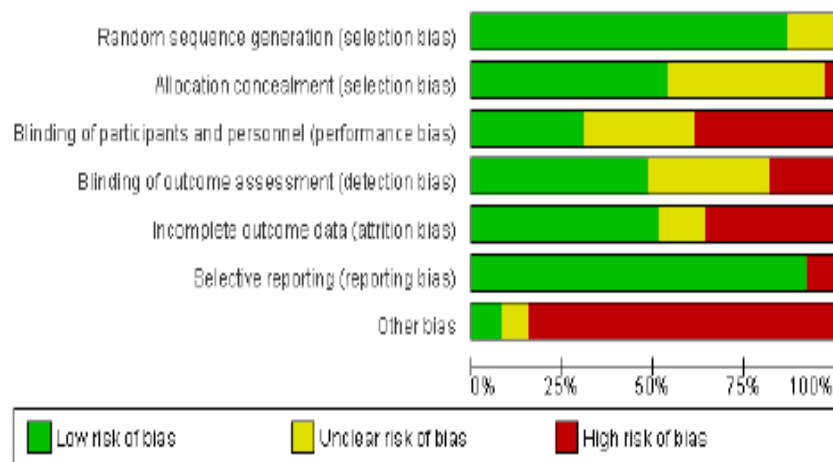
We assessed the risk of bias of each included study using The Cochrane Collaboration criteria (Higgins 2011).

We provided estimates from the network meta-analysis based on the methodology developed from the GRADE Working Group (GRADE Working Group 2004, Salanti 2014).

## 3. Ergebnisdarstellung

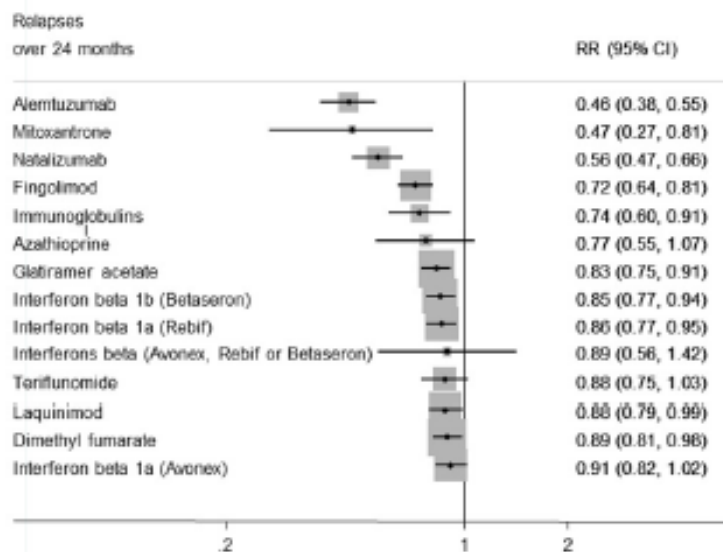
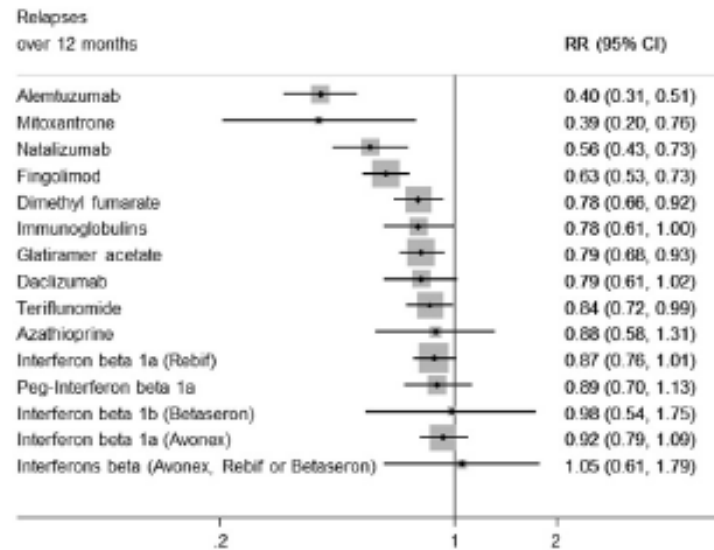
We included 39 studies involving 25,113 participants and published between 1987 and 2014 in this review. Median follow-up was 24 months (12-month follow-up from 12 studies, 24-month follow-up from 25 studies, and 36-month follow-up from two studies). Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies.

Anmerkung FB Med: Detaillierte Qualitätsbeurteilung siehe Anhang

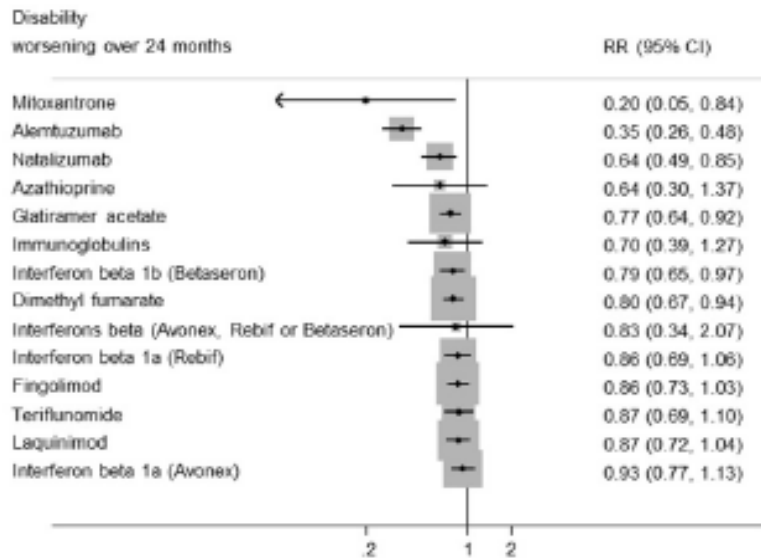


- **Recurrence of relapses:** Network meta-analysis showed that, in terms of a protective effect against the recurrence of relapses in RRMS during the first 24 months of treatment, alemtuzumab,

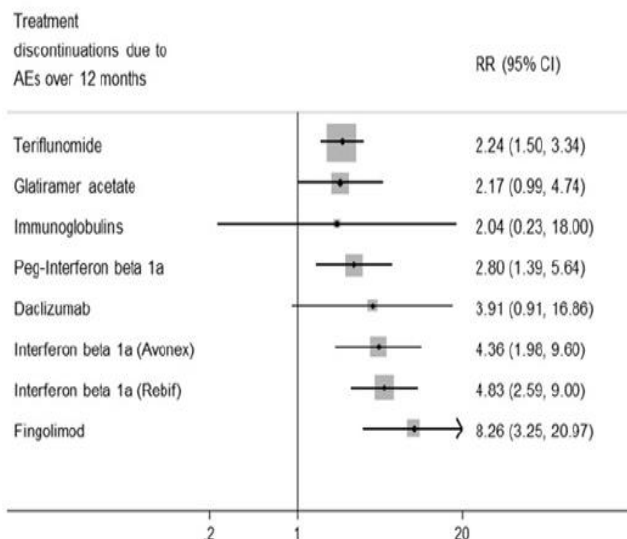
- mitoxantrone, natalizumab, and fingolimod outperformed other drugs.
- The most effective drug was alemtuzumab (risk ratio (RR) versus placebo 0.46, 95%confidence interval (CI) 0.38 to 0.55; (SUCRA) 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR 0.72, 95%CI 0.64 to 0.81; SUCRA 71%; moderate quality evidence).

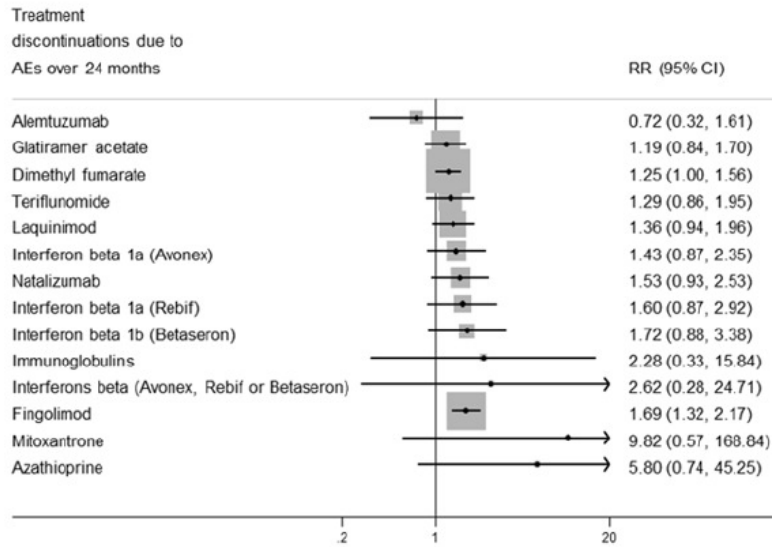


- Disability worsening** was based on a surrogate marker, defined as irreversible worsening confirmed at three-month follow-up, measured during the first 24 months in the majority of included studies. Both direct and indirect comparisons revealed that the most effective treatments were mitoxantrone (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA 96%; low quality evidence), alemtuzumab (RR 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA 74%; moderate quality evidence).



- Almost all of the agents included in this review were associated with a higher proportion of participants who withdrew due to **any adverse event** compared to placebo. Based on the network meta-analysis methodology, the corresponding RR estimates versus placebo over the first 24 months of follow-up were: mitoxantrone 9.92 (95% CI 0.54 to 168.84), fingolimod 1.69 (95% CI 1.32 to 2.17), natalizumab 1.53 (95% CI 0.93 to 2.53), and alemtuzumab 0.72 (95% CI 0.32 to 1.61). Information **on serious adverse events (SAEs)** was scanty, characterised by heterogeneous results and based on a very low number of events observed during the short-term duration of the trials included in this review.





#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- The results of this review show that for preventing clinical relapses in the short term (24 months), alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are superior to several other treatments, on the basis of moderate to high quality evidence.
- For preventing disability worsening in the short term (24 months) natalizumab is superior to placebo on the basis of moderate quality evidence only.
- First, the benefit of all of these treatments beyond two years is uncertain and this is a relevant issue for a disease with a duration of 30 to 40 years. Second, short-term trials provide scanty and poorly reported safety data and do not provide useful evidence to obtain a reliable risk profile of treatments.
- Finally, more than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.

#### Anmerkung des Autors bezüglich Interferon beta 1a

- We cannot confirm the previous results (Anmerkung FB Med: Filippini 2013) for interferon beta-1a (Rebif), which we now judge to be low or very low quality evidence. We have judged the evidence for interferon beta-1a (Rebif) versus placebo as low quality due to limitations of the studies. We found a similar scenario for relapses and disability worsening over 24 months.
- In this new review we were able to assess the quality of the evidence using an adaptation of the standard GRADE approach to the results from network meta-analysis, which is now available (Salanti 2014).

**Pucci E et al., 2011 [28]**

Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis (Review)

#### 1. Fragestellung

Welche Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit besteht für Menschen mit schubförmig verlaufender MS durch die Therapie mit Natalizumab (NTZ)?

#### 2. Methodik

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Population: Menschen mit RRMS, beide Geschlechter (Kriterien nach Poser – Poser 1983 oder McDonald – McDonald 2001, Polman 2005), &gt; 17 Jahre alt</p> <p>Intervention: NTZ (Dosierung &gt; 3 mg/kg i.v. Infusion alle 4 Wochen), auch als ergänzende („add on“) Therapie</p> <p>Kontrollintervention: Placebo oder andere Arzneimittel</p> <p>Endpunkte</p> <p>1a) Anzahl der Menschen mit mindestens einem erneuten Schub nach 2 Jahren</p> <p>1b) Anzahl der Menschen mit Progression nach 2 Jahren</p> <p>1c) Mittlere Änderung in Short Form 36 (SF-36) Punktzahlen (körperlich/seelisch) nach 2 Jahren</p> <p>1d) Anzahl der Menschen mit mindestens einem schweren unerwünschtem Ereignis während zweijähriger Therapie</p> <p>1e) Anzahl der Menschen mit einem schweren unerwünschtem Ereignis (unabhängig von Behandlungsdauer und/oder Rückfälle ausgeschlossen)</p> <p>2) 13 weitere sekundäre Endpunkte definiert (Beispiele: Wirksamkeit – Mittlere Veränderung im Wohlbefinden anhand VAS, Sicherheit – Anzahl an Personen bei denen mindestens eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auftritt)</p> <p>Studientyp: 3 RCTs (942+110+1171 Patienten)<br/> Literaturauswahl ohne Spracheinschränkungen<br/> Suchzeitraum: 1966 bis 19.02.2010</p> <p>Qualitätsbeurteilung der Studien</p> <p>The risk of bias assessment for RCTs and CCTs was performed as recommended by the Cochrane Handbook (Handbook 5 2008)</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p>   |

|               | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding (performance bias and detection bias): objective outcomes | Blinding (performance bias and detection bias): subjective outcomes | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Independent Funding Source |
|---------------|---|---|--|---|--|--------------------------------------|----------------------------|
| AFFIRM 2006   | +   | +                                       | +  | +   | ?  | +                                    | -                          |
| GLANCE 2009   | ?   | ?                                       | +  | +   | ?  | +                                    | -                          |
| SENTINEL 2006 | +   | +                                       | +  | +   | ?  | +                                    | -                          |

eingeschlossene Studien (Review)

- eine placebo-kontrollierte Studie (n = 942) (AFFIRM 2006)
- zwei “add-on” placebo-kontrollierte Studien: eine plus GA (n = 110 – GLANCE 2009), eine plus IFN-β 1a (n = 1171 – SENTINEL 2006)

ausgeschlossene Studien (Synopsis): AFFIRM 2006, da keine Menschen mit Vorbehandlung (IFN-β, GA, Azathioprin) innerhalb der vergangenen 6 Monate oder mit IFN-β- oder GA-Therapie über mehr als 6 Monate eingeschlossen

Ergebnisse

- SENTINEL 2006 als methodisch “gut” bewertet
  - GLANCE 2009: unklares Risiko für „selection“ und „attrition bias“
- 1a) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.62 [0.55, 0.70] sign.
- 1b) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.80 [0.69, 0.93] sign.
- 1c körperlich) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Mean Difference (IV, Random, 95% CI): 1.96 [0.79, 3.13] ns
- 1c seelisch) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Mean Difference (IV, Random, 95% CI): 1.14 [-0.00, 2.28] ns
- 1d) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.95 [0.81, 1.10] ns
- 1e unabhängig von Behandlungsdauer) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.87 [0.69, 1.09] ns
- 1e unabhängig von Behandlungsdauer) NTZ + GA vs. GA (n = 110) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.5 [0.05, 5.36] ns
- 1e unabhängig von Behandlungsdauer – Rückfälle ausgeschlossen) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 1.10 [0.81, 1.49] ns
- 1e unabhängig von Behandlungsdauer – Rückfälle ausgeschlossen) NTZ + GA vs. GA (n = 110) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 1.0 [0.06, 15.59] ns

|  |   |
|--|---|
|  | <p>4. Fazit der Autoren:<br/>Although one trial did not contribute to efficacy results due to its duration, we found robust evidence in favor of a reduction in relapses and disability at 2 years in RRMS patients treated with NTZ. The drug was well tolerated. There are current significant safety concerns due to reporting of an increasing number of PML cases in patients treated with NTZ. This review was unable to provide an up-to-date systematic assessment of the risk due to the maximum 2 year-duration of the trials included. An independent systematic review of the safety profile of NTZ is warranted. NTZ should be used only by skilled neurologists in MS centers under surveillance programs.</p> <p>All the data in this review came from trials supported by the Pharmaceutical Industry. In agreement with the Cochrane Collaboration policy, this may be considered a potential source of bias.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wegen Ausschluss der AFFIRM 2006, keine gepoolten Ergebnisse extrahiert.</li> </ul>   |
| <p><b>He D et al., 2016 [13]</b><br/>Teriflunomide for multiple sclerosis<br/>Update from 2012</p> | <p>1. Fragestellung:<br/>To explore the potential benefits of teriflunomide and so expand the available DMT options, the effectiveness and safety of teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, were assessed versus placebo or approved DMDs (IFN-<math>\beta</math>, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, dimethylfumarate, alemtuzumab) for modifying disease in patients with MS.</p>  |
|  | <p>2. Methodik</p> <p>Population: Definite diagnoses of MS according to Poser's (Poser 1983) or Mc Donald's (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011) criteria, any clinical phenotypes categorized according to the classification of Lublin and Reingold (Lublin 1996), and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores of 6.0 or lower</p> <p>Intervention: Treatment with oral teriflunomide (7mg/14mg per day), as monotherapy or combination therapy</p> <p>Kontrollintervention: Placebo or other treatments (IFN-, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod dimethylfumarate, alemtuzumab) for MS.</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Endpunkte: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.) The rate of relapse at one year or two years</li> <li>2.) The proportion of participants with disability progression as assessed by the EDSS (Kurtzke 1983) at one year or two years.</li> </ol> </li> <li>• Sekundäre Endpunkte: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.) The annualized relapse rate at one year or two years, defined as the mean number of confirmed relapses per participant adjusting for the duration of follow-up to annualize it.</li> </ol> </li> </ul> |



- 2.) The number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years. Lesions that persisted for more than four weeks were counted more than once.
- 3.) The time to disability progression at one year or two years.
- 4.) Changes in T1 hypointensity or magnetization transfer
- 5.) Ratio of lesion damage at one year or two years.
- 6.) Mean change in HRQoL at one year or two years (questionnaires used: Short Form-36 (SF-36) scores, MSQoL-54 questionnaire scores, MSQLI or FAMS)

Suchzeitraum: 2004 bis September 2016

Anzahl eingeschlossener Studien: 5 RCTs including 3231 people

### Qualitätsbeurteilung

The risk of bias assessment for RCTs and CCTs was performed as recommended by the Cochrane Handbook (Handbook 5 2008).

### 3. Ergebnisdarstellung:

- All participants had an entry score of 5.5 or lower on the EDSS and no relapse for at least 30 days before randomization (Confavreux 2014; O'Connor 2011, Freedman 2012; NCT01252355, Vermersch 2014) All participants had a diagnosis of definite MS according to Mc-Donald's diagnostic criteria and a relapsing clinical course with or without progression (RRMS, SPMS or PRMS).

|                 | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Confavreux 2014 | +   | +                                       | +   | -   | -  | +                                    | -          |
| Freedman 2012   | +   | +                                       | -   | -   | -  | +                                    | -          |
| NCT01252355     | +   | +                                       | -   | -   | -  | +                                    | -          |
| O'Connor 2011   | +   | +                                       | +   | -   | ?  | +                                    | -          |
| Vermersch 2014  | +   | +                                       | -   | -   | ?  | +                                    | -          |

- No meta-analyses was performed because of the high risk of bias and clinical diversities of the included studies.
- All studies were sponsored by Sanofi-Aventis. In Confavreux 2014 and O'Connor 2011, the sponsor analysed the data and some co-

|   |   |
|---|---|
|   | <p>authors were affiliated to Sanofi-Aventis.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared to placebo, administration of teriflunomide at a dose of 7mg/day or 14mg/day as monotherapy reduced the number of participants with relapse by one year or by two years, as well as the annualized relapse rate by two years.</li> <li>• However, only teriflunomide at a dose of 14 mg/day as monotherapy significantly reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability by one year and two years.</li> <li>• When compared to IFN <math>\beta</math>-1a, low-dose teriflunomide was inferior to IFN <math>\beta</math>-1a in respect of the annualized relapse rate and the number of participants with relapse, but there was no difference for high dose teriflunomide.</li> <li>• Neither doses of teriflunomide improved QoL measured by SF-36 scores by one year.</li> <li>• Overall, the risks for AEs and SAEs in participants receiving teriflunomide were similar to those in participants receiving placebo both at one year and two years of follow-up. However, the risks for study drug discontinuation due to AEs were increased by both doses of teriflunomide administration at one year of follow-up, but not at two years of follow-up.</li> <li>• The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect.</li> </ul> |
|   | <p><b>4. Fazit der Autoren:</b></p> <p>There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7mg and 14mg orally once daily as monotherapy by direct comparison with placebo reduced both the annualized relapse rate and the number of participants with a relapse over one year and two years of treatment. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day as monotherapy reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit of teriflunomide as monotherapy versus interferon beta-1a (IFN <math>\beta</math>- 1a) or as combination therapy with interferon beta (IFN <math>\beta</math>).</p>   |
| <p><b>Xu Z et al., 2015 [32]</b><br/>Dimethyl fumarate for multiple sclerosis</p> | <p><b>1. Fragestellung</b><br/>To assess the absolute and comparative efficacy and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease-modifying drugs (IFN-, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS.</p>   |
|   | <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Diagnosis of MS as defined according to Poser's McDonald's criteria, any clinical phenotypes categorized according to the classification of Lublin and Reingold, and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) score of 6.0 or lower.</p> <p><b>Intervention:</b> Dimethyl fumarate orally, as monotherapy or combination therapy (240 mg orally three times daily or twice daily)</p>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkte</p> <p>Primäre Endpunkte:<br/>Benefit</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years. Confirmed relapse was defined as the occurrence of new or worsening of previously stable symptoms, not associated with fever or infection, occurring at least 30 days after the onset of a preceding relapse, lasting longer than 24 hours and that were accompanied by new objective neurological findings according to a neurologist's evaluation.</li> <li>2. The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years.</li> </ol> <p>Safety</p> <p>The proportion of patients with at least one adverse event (AE), the proportion of patients with at least one SAE and the proportion of patients who discontinued the study drug because of AEs at one year and two years.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>ARR at one year or two years, number (rate) of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years, number (rate) of new or enlarging T2-weighted hyperintense lesions at one year or two years, percentage brain volume change at one year or two years, mean change in HRQoL from baseline to one year or two years.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 2004 to June 2014. We also communicated with investigators participating in trials of dimethyl fumarate and the Biogen Idec Medical Information.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs (n=2667)</p> <p>Qualitätsbeurteilung der Studien:</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• We included two RCTs in this review, involving 2667 adult patients with RRMS to mainly evaluate the benefit and safety of the dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo. Patients with progressive forms of MS were excluded. Baseline demographic and disease characteristics were similar among the study groups (including the MRI cohort and the HRQoL cohort).</li> <li>• Qualitätsbewertung der Studien: Overall, there were no obvious clinical and methodological heterogeneities between the studies. Both studies had a high attrition bias, resulting in moderate-quality evidence for most primary outcomes. The results of disability worsening were additionally subjected to a serious indirectness of evidence because disability worsening was confirmed in less than six months in both studies. All these factors contributed to a low quality</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>28ft he evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor.</p> <p><b>Ergebnisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analyses showed that dimethyl fumarate both three times daily and twice daily reduced the number of patients with a relapse (risk ratio (RR) 0.57, 95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66, P &lt; 0.00001 and 0.64, 95% CI 0.54 to 0.77, P &lt; 0.00001, respectively) or disability worsening (RR 0.70, 95% CI 0.57 to 0.87, P = 0.0009 and 0.65, 95% CI 0.53 to 0.81, P = 0.0001, respectively) over two years, compared to placebo.</li> <li>• Data of active lesions on MRI scans were not combined because there was a high risk of selection bias for MRI outcomes and imprecision of MRI data in both studies, as well as an obvious heterogeneity between the studies.</li> <li>• In terms of safety profile, both dosages increased the risk for adverse events and the risk for drug discontinuation due to adverse events. The most common adverse events included flushing and gastrointestinal events (upper abdominal pain, nausea and diarrhoea). Uncommon adverse events included lymphopenia and leukopenia, but they were more likely to happen with dimethyl fumarate than with placebo (high dosage: RR 5.25, 95% CI 2.20 to 12.51, P = 0.0002 and 5.23, 95% CI 2.47 to 11.07, P &lt; 0.0001, respectively; low dosage: RR 5.69, 95% CI 2.40 to 13.46, P &lt; 0.0001 and 6.53, 95%CI 3.13 to 13.64, P &lt; 0.00001, respectively). Both studies had a high attrition bias resulting from the unbalanced reasons for dropouts among groups.</li> </ul> |
|  | <p>4. <b>Fazit der Autoren:</b> There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both the number of patients with a relapse and the annualized relapse rate over two years of treatment in comparison with placebo. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes. The common adverse effects such as flushing and gastrointestinal events are mild-to-moderate for most patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon adverse events but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration. New studies of high quality and long-term follow-up are needed to evaluate the benefit of dimethyl fumarate on prevention of disability worsening and to observe the long-term adverse effects including progressive multifocal leukoencephalopathy.</p>   |
| <p><b>La Mantia L et al., 2014 [22]</b></p> <p>Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing remitting multiple sclerosis</p> | <p>1. <b>Fragestellung</b><br/>To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of patients with RRMS.</p> <hr/> <p>2. <b>Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients of any age, gender and race affected by RRMS according to Poser's (Poser 1983) or McDonald's (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011) criteria were included.</p> <p><b>Intervention:</b> We included trials in which participants received</p>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>recombinant IFN-beta 1a (Rebif, Avonex) or IFN-beta 1b (Betaferon, Betaseron, Extavia) at any dose and by any route of administration in any setting.<br/>(Details siehe Ergebnisdarstellung)</p> <p>Komparator: GA at any dose, route of administration and setting.<br/>For trials comparing multiple groups of participants, only the following designs were considered.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. IFN-beta 1a versus IFN-beta 1b versus GA.</li> <li>2. GA (dose 1) versus GA (dose 2) versus IFNs-beta.</li> <li>3. GA versus IFNs-beta (dose 1) versus IFNs-beta (dose 2).</li> </ol> <p>Endpunkte:</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of participants who experienced at least one relapse at 12 – 24 months and at the end of follow-up;</li> <li>• Number of participants whose condition worsened during the study;</li> <li>• number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (Aes), SAEs</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of relapse (number of relapses/patient-year: Annual relapse rate (ARR); no relapses no change in EDSS and no MRI changes (T1-T2); number of participants treated with steroids for relapse of MS; mean changes in quality of life (QOL) and MRI outcomes</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 29 October 2013 + and the reference lists of retrieved articles. We contacted trialists and pharmaceutical companies.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs (n=2858)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:<br/>CochraneHandbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011).</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Five RCTs met our predefined selection criteria: Two studies compared the effects of GA versus IFN-beta 1b (Cadavid 2009; O'Connor 2009), and three compared GA versus IFN-beta 1a (Calabrese 2012; Lublin 2013; Mikol 2008), with one comparing GA versus IFN-beta 1a 44 mcg SC (Mikol 2008), one GA versus IFN-beta 1a 30 mcg IM (Lublin 2013) and one GA versus both IFN-beta 1a 44 mcg SC and IFN-beta 1a 30 mcg IM (Calabrese 2012).</li> <li>• Participants were randomly assigned to IFNs (1679) and GA (1179). The IFNs analyzed in comparison with GA were IFN-beta 1b 250 mcg (two trials, 933 participants), IFN-beta 1a 44 mcg (two trials, 441 participants) and IFN-beta 1a 30 mcg (two trials, 305 participants). Enrolled participants were affected by active RRMS.</li> <li>• The quality of evidence was moderate overall, although in terms of the safety profile, the quality of evidence was low. The risk for incomplete outcome data was found to be high, as some studies present</li> </ul>  |

incomplete reporting of adverse events and numbers of participants who dropped out.

|                | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Cadavid 2009   | ?   | ?                                       | -   | ?   | -  | +                                    | ?          |
| Calabrese 2012 | +   | ?                                       | ?   | ?   | -  | -                                    | ?          |
| Lublin 2013    | +   | +                                       | +   | +   | -  | +                                    | ?          |
| Mikol 2008     | +   | ?                                       | -   | +   | -  | +                                    | -          |
| O'Connor 2009  | +   | ?                                       | -   | +   | -  | -                                    | ?          |

#### Ergebnisse

- Both therapies showed similar clinical efficacy at 24 months, given the primary outcome variables (number of participants with relapse. However at 36 months, evidence from a single study suggests that relapse rates were higher in the group given IFNs than in the GA group (RR 1.40, 95% CI 1.13 to 1.7, P= 0.002).
- Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes analysis showed that effects on new or enlarging T2- or gadolinium (Gd) - enhancing lesions at 24 months were similar. However, the reduction in T2- and T1-weighted lesion volume was significantly greater in the groups given IFNs than in the GA groups (MD -0.58, 95% CI -0.99 to -0.18, P = 0.004, and MD -0.20, 95% CI -0.33 to -0.07, P = 0.003, respectively).
- The number of participants who dropped out of the study because of adverse events was similar in the two groups

4. **Fazit der Autoren:** The effects of IFNs-beta and GA in the treatment of patients with RRMS, including clinical (e.g. patients with relapse, risk to progression) and MRI (Gd-enhancing lesions) activity measures, seem to be similar or to show only small differences. When MRI lesion load accrual is considered, the effect of the two treatments differs, in that IFNs-beta were found to limit the increase in lesion burden as compared with GA. Evidence was insufficient for a comparison of the effects of the two treatments on patient-reported outcomes, such as quality of life measures.

**Hinweise durch Autoren:**

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• High risk of attrition bias</li> <li>• Analysis of the safety profile was restricted to the number of participants who withdrew from or dropped out of the study; drug-related adverse effects (tolerability) were not considered.</li> </ul>   |
| <p><b>La Mantia L et al., 2016 [23]</b></p> <p>Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the safety and benefit of fingolimod versus placebo, or other disease-modifying drugs (DMDs), in reducing disease activity in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>RRMS according to McDonald's diagnostic criteria</p> <p>Intervention:</p> <p>Fingolimod (0.5, 1.25, 5mg) without restriction of treatment duration</p> <p>Komparator</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo</li> <li>2. Other approved DMDs (interferon beta 1a, i.m., interferon beta 1b, glatiramer acetate)</li> </ol> <p>Endpunkt</p> <p><b>Primary outcomes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.</li> <li>2. Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow up. Disability worsening is defined as at least one point Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) increase, or a 0.5 point increase if the baseline EDSS was &gt; 5.5, confirmed during two subsequent neurological examinations separated by at least 6 months' interval free of relapses. We considered separately studies that reported disability worsening defined using different criteria.</li> <li>3. Number of participants who withdrew from the study due to       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) adverse events;</li> <li>b) serious adverse events, i.e. death, life-threatening, hospitalisation, disability or permanent damage, congenital anomaly/birth defect</li> </ol> </li> </ol> <p><b>Secondary outcomes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomization and at the end of follow-up.</li> <li>5. Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.</li> <li>6. Mean change of total MRI T2 weighted lesion load at 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.</li> <li>7. Quality of life measured by validated questionnaires such as MSQOL-</li> </ol> |

54 (Vickrey 1995).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 15.02.2016

Keine Eingrenzung der Sprache.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=5152)

Qualitätsbewertung der Studien:  
Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

### 3. Ergebnisdarstellung

- These trials were published between 2006 and 2014. Four studies compared fingolimod to placebo (Calabresi 2014; Kappos 2006; Kappos 2010; Saida 2012), one to intramuscular interferon beta- 1a (Cohen 2010), and one to other DMDs (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate) (Fox 2014). Four studies used fingolimod at doses of 0.5 mg and 1.25 mg (Calabresi 2014; Cohen 2010; Kappos 2010; Saida 2012). One study used doses of 1.25mg and 5.0mg (Kappos 2006). One study evaluated only the dose of 0.5 mg (Fox 2014). Fingolimod was administered orally in all studies.
- The overall population included in the six trials was 5152 participants with 3531 treated with fingolimod; 2061 with 0.5 mg daily, 1376 with 1.25 mg daily, and 94 with 5.0 mg daily.
- The comparison population included 1621 participants; 923 treated with placebo and 698 with intramuscular interferon beta-1a or other DMDs. Enrolled participants were Caucasian, except in Saida 2012, which included Japanese participants. Participants were affected by relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in all studies, and secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in a small percentage in two studies; 11% in Kappos 2006 and 2.3% in Saida 2012

|                | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Calabresi 2014 | +   | ?                                       | +   | +   | -  | ?                                    | -          |
| Cohen 2010     | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | -          |
| Fox 2014       | +   | +                                       | -   | -   | -  | +                                    | -          |
| Kappos 2006    | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Kappos 2010    | +   | +                                       | +   | +   | -  | +                                    | -          |
| Saida 2012     | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |

- Overall we gave a GRADE rating of moderate for relapses, low for disability progression, very low for withdrawals due to adverse events,



and low for MRI gadolinium-enhancing lesions.

## Ergebnisse

### Comparison Fingolimod to placebo

- Comparing fingolimod administered at the approved dose of 0.5 mg to placebo, we found that the drug at 24 months **increased the probability of being relapse-free** (risk ratio (RR) 1.44, 95% confidence interval (CI) (1.28 to 1.63); moderate quality of evidence), but it might lead to little or **no difference in preventing disability progression** (RR 1.07, 95% CI 1.02 to 1.11; primary clinical endpoints; low quality evidence).
- Benefit was observed for other measures of inflammatory disease activity including clinical (**annualised relapse rate**): rate ratio 0.50, 95% CI 0.40 to 0.62; moderate quality evidence; and magnetic resonance imaging (MRI) activity (gadolinium enhancing lesions): RR of being free from (MRI) gadolinium-enhancing lesions: 1.36, 95% CI 1.27 to 1.45; low quality evidence. The mean change of MRI T2-weighted lesion load favoured fingolimod at 12 and 24 months.
- No significant increased risk of discontinuation due to **adverse events** was observed for fingolimod 0.5 mg compared to placebo at six and 24 months. The risk of fingolimod discontinuation was significantly higher compared to placebo for the dose 1.25 mg at 24 months (RR 1.93, 95% CI 1.48 to 2.52).
- No significant increased risk of discontinuation due to **serious adverse events** was observed for fingolimod 0.5 mg compared to placebo at six and 24 months. A significant increased risk of discontinuation due to serious adverse events was found for fingolimod 5.0 mg (RR 2.77, 95% CI 1.04 to 7.38) compared to placebo at six months.
- Quality of life was improved in participants after switching from a different DMD to fingolimod at six months, but this effect was not found compared to placebo at 24 months.

### Comparison Fingolimod to interferon beta-1a

- Comparing fingolimod 0.5 mg to intramuscular interferon beta-1a, we found moderate quality evidence that the drug at one year slightly increased the number of participants **free from relapse** (RR 1.18, 95% CI 1.09 to 1.27) or from gadolinium-enhancing lesions (RR 1.12, 95%CI 1.05 to 1.19), and decreased the relapse rate (rate ratio 0.48, 95%CI 0.34 to 0.70).We did not detect any advantage for preventing disability progression (RR 1.02, 95%CI 0.99 to 1.06; low quality evidence).We did not detect any significant difference for MRI T2-weighted lesion load change.
- There was no significant difference for AEs versus interferon beta-1a at 12 months (RR 1.51, 95%CI 0.81 to 2.80; moderate quality evidence). A higher incidence of adverse events was suggestive of the lower tolerability rate of fingolimod compared to interferon-beta 1a.
- We found a greater likelihood of participants discontinuing fingolimod, as compared to other DMDs (Studie Fox 2014), due to adverse events in the short-term (six months) (RR 3.21, 95% CI 1.16 to 8.86).

## 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

|   |  |
|---|--|
|   | <p>The results of this review showed that fingolimod is a useful treatment of people with RRMS, because of its efficacy in the prevention of disease activity compared to placebo, although the benefit in terms of preventing disability worsening remains unclear. The direct comparison with other approved first-line DMDs, in particular intramuscular interferon beta-1a, indicates a higher benefit of fingolimod in terms of relapse prevention, but a significant risk of discontinuation in the first months of treatment. A higher incidence of adverse events was found, suggesting lower tolerability for fingolimod versus interferon beta-1a, requiring careful monitoring over time.</p> <p>However, the data were inadequate, for the low number of head to-head RCTs and types of comparisons, with short follow-up duration.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med<br/>All Studies were sponsored by Novartis Pharma.</p>   |
| <p><b>La Mantia L et al., 2012 [24]</b> (assessed as up-to-date 2005)</p> <p>Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>The main objective was to verify whether IFNs treatment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) is more effective than placebo in reducing the number of patients who experience disability progression</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: SPMS defined according to Poser (Poser 1983), McDonald (McDonald 2001) or Polman (Polman 2005) criteria.</p> <p>Intervention: Beta recombinant interferons (rIFNb) (IFN-β-1b 250 ug and 160 ug/m<sup>2</sup> and IFN-β-1a: 60 µg intramuscular injections (i.m.)/22mg weekly/22mg or 44 mg subcutaneously/three times weekly)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt</p> <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of patients who had <b>disability progression or cognitive impairment after two and three years</b>. Progression of disability, was defined as a 6 month sustained increase in Expanded Disability Status Scale (EDSS) (<a href="#">Kurtzke 1983</a>) of at least one point (0.5 point if baseline EDSS ≥5.5) recorded in a period without relapses. Less stringent criteria (sustained disability at 3 months without mention of intercurrent relapses) have been accepted.</li> <li>• <b>Safety</b> was evaluated in terms of:       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. patients with <b>serious adverse events (SAE)</b>, defined as any untoward medical occurrence at any dose that results in death, requires patients hospitalisation (excluding hospitalisation for relapses), results in persistent or significant disability/incapacity or is life-threatening (WHO <a href="http://www.who-umc.org/umc.html">www.who-umc.org/umc.html</a>);</li> <li>2. <b>proportion of patients who withdrew or dropped out from the study because of adverse events (AE)</b>, i.e. an adverse event for which the causal relation between treatment and the event is at least a reasonable possibility;</li> </ol> </li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>3. <b>number</b> of patients with any AE.</p> <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proportion of patients who had one or more relapses</b> during the treatment and follow-up periods. Relapses were defined as newly developed or recently worsened neurological dysfunction symptoms that lasted more than 24 hours, with or without objective confirmation, and that stabilised or resolved either partially or completely.</li> <li>• <b>Quality of life (QOL)</b> measured by validated questionnaires such as the “Multiple Sclerosis Quality of Life-54 ” (MSQOL-54), activities of daily living (ADL), psychological aspects measured by validated scales or other instruments for depression or anxiety</li> <li>• <b>The effect of treatment</b> on cerebral MRI findings, i.e. number and/or volume of enhancing T1 and new T2 lesions, and cerebral atrophy.</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995 – 15.02.2011<br/> Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):<br/> 5 RCTs (n=3122: 1829 IFN and 1293 placebo)<br/> Keine Sprachenrestriktion während der systematischen Recherche.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:<br/> Qualitätsbeurteilung: entsprechend dem Cochrane Handbook Version 5.1.0.</p> |
|  | <p>5. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Five trials were eligible (Andersen 2004 (Nordic); Cohen 2002 (IMPACT); North American SG 2004; SPECTRIMS 2001;The European SG 1998 ).</li> <li>• The baseline characteristics of the studied population were heterogeneous in terms of age, percentage of patients with superimposed relapses, pre-study number of relapse and duration of the disease. Furthermore, the adopted criteria for disability progression for patient inclusion and treatment effect were different.</li> <li>• We cannot exclude the fact that some patients classified as progressive might actually have experienced a prolonged relapse (transient treatment failure).</li> </ul>   |

|                        | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Other bias | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) |
|------------------------|---|---|--|------------|---|---|
| Andersen 2004 (Nordic) | ?   | ?                                       | -  | -          | ?   | ?   |
| Cohen 2002 (IMPACT)    | +   | ?                                       | +  | -          | ?   | +   |
| North American SG 2004 | +   | +                                       | -  | -          | -   | +   |
| SPECTRIMS 2001         | +   | +                                       | +  | +          | ?   | +   |
| The European SG 1998   | +   | +                                       | -  | -          | -   | ?   |

## Ergebnisse

### Primary outcomes

- **The number of patients who had a sustained disability progression:** IFN beta 1a and 1b did not decrease the risk of progression sustained at 6 months (RR, 95% CI: 0.98, [0.82-1.16]) after three years of treatment. A significant decrease of the risk of progression sustained at 3 months (RR, 95% CI: 0.88 [0.80, 0.97]) and of the risk of developing new relapses at three years (RR 0.91, [0.84-0.97]) were found.
- **The number of patients who had progression of cognitive impairment:** It was not possible to give a synthesis due to differences in timepoint reporting, used tests type of measures (PASAT's score and BRB-N). In the first study (North American SG 2004), BRB-N's score decrease over time appeared to be similar between treatment groups, while no significant changes in mean PASAT's score were found at the end of 24 month follow-up (Cohen 2002)
- **Safety:** The risk of experiencing a Serious Adverse Event (SAE) was not significantly increased (RR, (95% CI): 1.00 [0.83; 1.19]) in treatment group, while the number of patients withdrew or dropped out due to AEs were higher in the treated group (RR (95% CI): 2.62 [1.92, 3.57]).
- Sixteen deaths occurred in the treated group (4 suicide, 3 pulmonary embolism, 3 cardiac arrest, 1 cancer, 1 intracerebral haemorrhage, 2 brainstem infarction and urosepsis, 2 unknown) and seven in the control groups (1 subarachnoid haemorrhage, 2 suicide, 1 "arteriosclerosis", 1 pneumonia, 2 unknown).
- The following AEs were significantly related to the IFN treatment injection site reactions, cutaneous necrosis and influenza like syndrome. Among haematological AEs, only leukopenia was significantly related to treatment

### Secondary outcomes:

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risk to have relapses</b> during a three year follow-up: IFN-beta significantly reduces the risk: RR (95% CI): 0.91 [0.84,0.97]</li> <li>• <b>Relapse rate during follow-up:</b> We compared Betaseron® 250 ug versus placebo and Rebif® 44 ug versus. From these data the Mean Difference was -0.16 [-0.21, -0.10]</li> <li>• <b>Quality of life:</b> It may be described that a slight positive effect favouring the IFN group was found for the physical domain at 6 and 12 months and at last visit in The European SG 1998. To the contrary, no significant differences between treatment groups at any time point was found in health-related QOL measures in North American SG 2004. Significant benefit favouring IFNbeta-1a treatment was observed in MSQLI in the IMPACT study (Miller 2006).</li> <li>• <b>Depression and anxiety:</b> It may be described that patients on interferon beta 1b had no increased incidence of new or worsened depression, according to studies results (The European SG 1998; North American SG 2004; SPECTRIMS 2001). Depression was reported in 29% of patients receiving placebo, 32%receiving low-dose IFN, and 35% receiving high-dose IFN (SPECTRIMS 2001).</li> <li>• <b>Change in MRI markers of disease activity:</b> The risk of developing new active brain lesions decreased over time but this data was obtained from single studies on Magnetic Resonance Imaging (MRI), performed in subgroups of patients; in spite of no effect on progression, the radiological data supported an effect on MRI parameters.</li> </ul> |
|  | <p>6. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review defines the profile of therapeutic effects of IFN in SPMS; this therapy is able to prevent relapses, while the deterioration of the disease remains unresolved. The “window of therapeutic opportunity” for IFNs within the natural history of the disease is limited to the inflammatory phase, rIFNs not being useful in the secondary phase of the disease when the progression is established.</p> <p>7. Hinweise durch FB Med:</p> <p>Vergleich der Studien bezüglich kognitive Beeinträchtigung, Lebensqualität, Depression, MRI Marker auf Grund der Heterogenität in den Erhebungsinstrumenten und Zeitpunkten nicht möglich.</p>   |
| <p><b>Martinelli Boneschi F et al., 2013 [26]</b></p> <p>Mitoxantrone for multiple sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>“The main objective was to assess the efficacy and safety of Mitoxantrone (MX) compared to a control group in relapsing-remitting (RRMS), progressive relapsing (PRMS) and secondary progressive (SPMS) MS participants.”</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:<br/>Poser (Poser 1983) or McDonald criteria and further revisions. We excluded patients with primary progressive (PP) MS.</p> <p>Intervention:<br/>Mitoxantron (72-96 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche)<br/>Steroide in Kombination mit Mitoxantron</p> <p>Komparator:<br/>Plazebo mit/ohne Steroide</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Endpunkte:</p> <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of participants who had confirmed <b>disability progression at one year and after</b>, from the inclusion into the trial: increase of at least 1 point above the entry score if baseline score &lt; 5.5, and of at least a half-point if baseline score &gt; 5.5, of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)</li> <li>• Number of participants who withdrew from the study because of <b>major side effects of the drug</b>, considered as those side effects causing death or hospitalisation of the participant.</li> </ul> <p>Secondary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mean change in <b>expanded disability status scale</b> (EDSS) in the allocated treatment groups at one year and longer;</li> <li>• patients with <b>no relapses</b> at six months or one year and after;</li> <li>• <b>annualised relapse rate</b> at six months or one year and after;</li> <li>• frequency of major (cardiotoxicity; major haematological abnormalities) and minor (nausea; vomiting; alopecia; urinary infections) side effects during the follow-up period;</li> </ul> <p>Suchzeitraum: Mai 2013<br/>Keine Sprachrestriktion während der Literaturrecherche</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):<br/>3 RCTs (n=221)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:<br/>Cochrane Handbook Version 5.1.0</p>  |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Three trials contributed to this review. They were published between 1997 and 2002: <u>Edan 1997</u>, <u>Millefiorini 1997</u> and <u>Hartung 2002</u>. It is worth mentioning that <u>Edan 1997</u> was published three years after the end of the recruitment period of the trial, <u>Millefiorini 1997</u> four years later and <u>Hartung 2002</u> seven years later. A total of 221 participants contributed to the present review, of whom 111 were assigned to MX and 110 to placebo; <u>Hartung 2002</u> accounted for 58% of the total number of participants.</li> <li>• All studies recruited patients affected by definite MS (McDonald 2001; Poser 1983). The disease course and disability status inclusion criteria were different across studies.</li> <li>• Disability progression: At the time we assessed the data for this review, we realised that the definitions and measures of disability progression varied between the included trials. Therefore, we decided to perform additional analyses accepting the definitions of disability given in the original papers</li> <li>• In all the studies MX was the active drug, apart from the Edan 1997 study in which MX was given with steroid therapy. The placebo was a short course of steroids (1 g /month of intravenous methylprednisolone). However, different dosages and time schedules were used in the studies.</li> <li>• No major heterogeneity was found according to the statistical</li> </ul> |

methods used. meta-analysis.

|                   | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding (performance bias and detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-------------------|---|---|--|--|--------------------------------------|------------|
| Edan 1997         | ?   | +                                       | -  | -  | +                                    | -          |
| Hartung 2002      | +   | ?                                       | +  | +  | +                                    | +          |
| Millefiorini 1997 | +   | +                                       | +  | +  | +                                    | -          |

### Progression of disability

- MX reduced the progression of disability at two years follow-up (proportion of participants with six months confirmed progression of disability (OR 0.30, 95% CI 0.09 to 0.99 and MD - 0.36, 95% CI - 0.70 to -0.02; P = 0.04)
- Post-hoc-analysis:
  - a. with three or six month confirmed disability progression: at one year only data from Millefiorini 1997 were available for 51 participants (23% of the total) of whom eight progressed, two in the MX group and six in the placebo group, leading to an OR of 0.24 (95% CI 0.04 to 1.33; P = 0.1).
  - b. At two years, data from two trials (Hartung 2002; Millefiorini 1997) and 179 participants (81% of the total) were available for the analysis: 27 participants (12% of the total) progressed over two years (6 patients in the MX group and 21 in the placebo group). This corresponded to a sustained overall efficacy of the drug on the progression of disability (OR 0.23, 95% CI 0.09 to 0.59; P = 0.002).

### Patients with no relapses

- At six months or one year, 93 participants from Edan 1997 and Millefiorini 1997 were available. 45 participants did not experience any relapses at six months or one year follow-up (33 MX-treated and 13 placebo-treated participants). The OR of the two studies was 5.39 (95%CI 2.21 to 13.15; P = 0.0002) suggesting an important role of MX in relapse rate reduction.
- At two years, data from 179 participants (81% of the total) were provided by Millefiorini 1997 and Hartung 2002. Seventy-nine of them didn't have any relapse at the two year follow-up (51 MX-treated patients and 28 placebo-treated patients); the OR was 2.82 (95% CI 1.54 to 5.19; P = 0.0008)

### **Mean change in Expanded Disability Status Scale**

- At six months or one year, a subgroup of participants enrolled in Millefiorini 1997 (11% of the total) were available for the analysis. The effect of treatment on the patients' disability was not statistically significant (MD -0.35, 95% CI -0.86 to 0.16).
- At two years, 175 participants (79.2% of the total) enrolled in Hartung 2002 and Millefiorini 1997 were available for the outcome. The effect of treatment on the patients' disability was statistically significant (MD -0.36, 95% CI -0.7 to -0.02; P = 0.04) based on a single study as no dispersion measures were provided for Millefiorini 1997.

### **Annualised relapse rate**

- For six months or one year, data from Millefiorini 1997 and 52 participants were used for the analysis, with a MD of -1.02 (95% CI -1.69 to -0.35; P = 0.003).
- At two years, data from 206 participants were analysed, including Millefiorini 1997 and Hartung 2002. In both studies there was a reduction in the annualised relapse rate in MX-treated versus placebo-treated participants. However, as no dispersion measure was available for Hartung 2002, only Millefiorini 1997 contributed to the estimate of weighted mean difference (MD -0.85, 95% CI -1.47 to -0.23; P = 0.007).

### **Safety**

#### **Amenorrhoea**

- MX-treated female participants had an OR of 22.3 (95% CI 4.03 to 123.47; P = 0.0004) of developing amenorrhoea compared with placebo-treated participants. Persistent amenorrhoea had an OR of 8.27 (95% CI 1.02 to 67.18; P = 0.05).

#### **Symptomatic cardiac events and cardiotoxicity (LVEF<50%)**

- 2 MX-treated participants showed a decrease in LVEF to below 50% at the 3 year follow-up which was not present at the end of the treatment and one interrupted the treatment after four doses of the drug because of decreased LVEF. An LVEF reduction, lower than 50%, was observed in 3/110 (2.7%) of MX-treated participants (Hartung 2002), resulting in discontinuation of therapy in three of them.

#### **Nausea and vomiting**

- It was reported by 62/110 MX-treated participants (56.3%) and by 13/109 (13%) of placebo-treated participants. Therefore, MX-treated participants had a risk which was 14.01 times greater (95% CI 6.36 to 30.85; P < 0.00001) than for placebo-treated participants of developing nausea and vomiting during the administration of the drug.

#### **Alopecia**

- It was reported by 50/110 MX-treated participants (45.5%) and by 20/109 (18.3%) placebo-treated participants. MX-treated participants had a 4.65 times greater risk (95% CI 2.37 to 9.12; P < 0.0001) than placebo-treated participants of developing alopecia during the treatment period.

#### **Urinary tract infections**



|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Twenty-seven of 110 MX-treated participants (24.5%) and nine of 109 (8.3%) placebo-treated participants experienced urinary tract infection during the trials (OR 3.76, 95% CI 1.67 to 8.46; P = 0.001).</li> </ul> <p>Respiratory tract infections</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forty of 110 MX-treated participants (36.4%) and 35/109 (32.1%) placebo-treated participants experienced respiratory tract infections during the trials. The difference between the two groups was not statistically significant (OR 1.34, 95%CI 0.72 to 2.50; P = 0.35).</li> </ul> <p>Headache</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache was reported by 7/110 MX-treated participants (6.4%) and 5/109 (4.6%) placebo-treated participants. The difference was not statistically significant (OR 1.36, 95% CI 0.44 to 4.24; P = 0.59).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>„We found a moderate effect of MX treatment in reducing disability progression and the frequency of exacerbations in patients affected by worsening RR, PR and SPMS in the short-term follow-up (two years). (...) Given the partial efficacy of MX and the increased reports in the literature of cardiotoxicity (~12% of risk of systolic dysfunction) and therapy-related leukemia events (0.8%) in MX-treated patients, MX should be limited to treating patients with worsening RR and SPMS with evidence of persistent inflammatory activity after a careful assessment of the individual patients' risk and benefit profiles, which should also consider the availability of alternative therapies with less severe adverse events.”</p> |
| <p><b>Liu J et al., 2013 [25]</b></p> <p>First published 2010, previously updated 2012</p> <p>Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the safety of daclizumab and its efficacy to prevent clinical worsening in patients with RRMS.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Diagnosis of RRMS by the criteria of Poser (Poser 1983) or McDonald criteria</li> <li>6. An Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between 1.0 and 7.0</li> </ol> <p>Intervention:</p> <p>Daclizumab intravenously or subcutaneously, alone or combined with interferon beta treatment (Wynn 2010: High-dose daclizumab was 2 mg/kg of subcutaneous daclizumab every 2 weeks for 11 doses. Low dose was 1mg/kg of subcutaneous daclizumab every 4 weeks for 6 doses on top of interferon beta regime. Gold 2013: s.c. injections of daclizumab HYP 150 mg/300mg).</p> <p>Komparator: placebo (Wynn:2010: + interferon beta therapy)</p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p><b>Endpunkte</b></p> <p><b>Primary outcomes</b></p> <p><b>Efficacy</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Increased disability change defined as a six months' sustained increase in EDSS of at least 1 to 2 points change (Kurtzke 1983).</li> <li>2. Proportion of patients who had new clinical relapses.</li> </ol> <p><b>Safety</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Number of patients who exhibited any type of adverse events.</li> </ol> <p><b>Secondary outcomes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Number of new or enlarged gadolinium contrast-enhancing lesions (Gd-CELS) on monthly brain MRIs collected;</li> <li>2. Number of total Gd-CELS on monthly brain MRIs collected;</li> <li>3. Immunological biomarker measurement outcomes, which were measured in the treatment phase and at the completion of treatment versus baseline;</li> <li>4. Mean change in Neurologic Rating Scale (NRS).</li> </ol> <p>Suchzeitraum: Update bis Mai 2013<br/> Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs (n=851)<br/> Suche ohne Restriktion der Sprache.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011)</li> </ul> |
|  | <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Both were multi-centre, double-blind, parallel RCTs. Wynn 2010: n=230 and Gold 2013: 621</li> </ul>  |

|           | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Gold 2013 | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| Wynn 2010 | +   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |

- We were unable to undertake a meta-analysis because of lack of data and different time points of evaluation.
- The quality of the evidence was limited by the low number of included studies and different time points of evaluation, although both of them were of high quality.

### Ergebnisse

- Wynn 2010:

Change in EDSS score at 24 weeks in n=230:

Interferon beta + placebo (n=77): 0 (range -2 to 3)

Interferon beta + low dose daclizumab (n=78): 0 (-2 to 4)

Interferon beta + high-dose daclizumab (n=75): 0 (-2 to 2)

The proportion of patients who had new clinical relapses and the annualised relapse rate were not significantly different in the interferon and placebo group, in the interferon beta and high-dose daclizumab group, and in the interferon beta and low-dose daclizumab group.

- Gold 2013:

Changes in EDSS score from baseline after 52 weeks in n=621

Placebo group (n=204):  $0.09 \pm 0.71$

Low dose daclizumab group (n=208):  $-0.08 \pm 0.52$  (p=0.01 versus placebo)

High dose daclizumab (n=209):  $0.05 \pm 0.61$  (p=0.49)

At 52 weeks, the annualised relapse rate was lower for patients in low-dose daclizumab (54% reduction, 95% CI 33% to 68%) or high-dose daclizumab (50% reduction, 95% CI 28% to 65%) than for those given placebo.

The proportion of patients with new relapsing MS was significantly reduced in both daclizumab groups (19% in low-dose daclizumab group,

|   |   |
|---|---|
|   | <p>20% in high-dose daclizumab group) compared with placebo group (36%) (P value &lt; 0.0001 and P value = 0.00032, respectively)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events</li> </ul> <p>With regards to safety, no change in number of patients with any adverse events (RR 0.98, 95% CI 0.89 to 1.07) or serious adverse events (RR 1.15, 95% CI 0.29 to 4.54) was found in daclizumab groups compared with placebo group. Infections were the most frequent adverse events and were resolved with standard therapies.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There is insufficient evidence to determine whether daclizumab is more effective than placebo in patients affected by relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) both in terms of clinical and magnetic resonance imaging (MRI) measures of outcomes.</p> <p>The efficacy of daclizumab still needs to be further evaluated. Daclizumab appears to be relatively well tolerated.</p> <hr/> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Studien wurden durch Facet Biotech und Biogen Idec sowie Biogen idec und Abbvie Biotherapeutics Inc finanziert.</p>   |
| <p><b>Riera R et al., 2016 [29]</b></p> <p>Alemtuzumab for multiple sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the safety and effectiveness of alemtuzumab used alone or associated with other treatments to decrease disease activity in people with any form of MS.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population</p> <p>We included adults diagnosed with MS according to the Mc- Donald criteria (McDonald 2001; Polman 2011), Poser criteria (Poser 1983): RRMS + SPMS</p> <p>Intervention:</p> <p>Alemtuzumab alone or associated with other medications at any dose and for any course duration (alemtuzumab 12 or 24mg).</p> <p>Komparator:</p> <p>Subcutaneous injection of interferon beta-1a 44µg three times weekly after dose titration.</p> <p>Endpunkt</p> <p>Primary outcomes (assessed after 12 and 24 months follow up)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapse-free survival. Relapse was defined as newly developed or recently worsened symptoms of neurological dysfunction, lasting longer than 24 hours and objectively confirmed.</li> <li>• Sustained disease progression-free survival, defined as a <math>\geq 1.0</math>-point increase in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (Kurtzke 1983) for participants with a baseline score <math>\leq 5.0</math> or a <math>\geq 0.5</math>-point increase for participants with a baseline score <math>\geq 5.5</math> points confirmed at six months.</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Secondary outcomes (assessed after 12, 24 months and at the end of follow up)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of participants free of clinical disease activity, defined as no relapses and no sustained accumulation of disability. Sustained accumulation disability was defined as an increase of at least 1.5 points on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with a baseline score of 0 and of at least 1.0 point for patients with a baseline score of 1.0 or more.</li> <li>• Quality of life as assessed by the Multiple Sclerosis Quality of Life scale (MSQOL)-54 (Vickrey 1995) or the Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) (Fischer 1999) + Change in disability as assessed by the EDSS (Kurtzke 1983).</li> <li>• Fatigue as assessed by the Fatigue Severity Scale or the Fatigue Index Scale (Krupp 1989).</li> <li>• Number of participants with new or enlarging T2- hyperintense lesions on magnetic resonance imaging (Li 1999).</li> </ul> <p>Suchzeitraum: bis 30. April 2015<br/>Keine Sprachenrestriktion vorgenommen.<br/>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs (n=1713)</p> <p>Qualitätsbeurteilung der Studien:<br/>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011).</p>  |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participants were treatment-naive in the CARE-MS I and CAMMS223 studies. The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months. <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAMMS223 study, a phase II trial: alemtuzumab (either 12 mg per day or 24 mg per day) was given by intravenous infusion on five consecutive days during the first month and on three consecutive days at months 12 and 24 (CAMMS223).</li> <li>• CARE-MS I (or CAMMS323) study, a phase III trial: alemtuzumab (12 mg per day) was given by intravenous infusion on five consecutive days during the first month and on three consecutive days at month 12 (CARE-MS I).</li> <li>• CARE-MS II (or CAMMS324) study, a phase III trial: alemtuzumab (either 12 mg per day or 24 mg per day) was given by intravenous infusion on five consecutive days during the first month and on three consecutive days at month 12 (CARE-MS II).</li> </ul> </li> <li>• The overall quality of the RCTs was low since in all of them we categorised at least one of the main domains (generation of allocation sequence, allocation concealment and blinding) as having a high risk of bias. In all studies, the participants and personnel were not blinded because the adverse effects related to each intervention preclude the masking. Additionally, in two studies the assessment of the EDSS scores could also be not blinded.</li> <li>• We noted no statistically significant heterogeneity among the studies for the co-primary outcomes. The quality of the evidence for dropouts</li> </ul> |

was impaired by the low number of events in the trials.

|            | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome EDSS assessment | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Blinding of safety outcome assessment | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|------------|---|---|---|-------------------------------------|---|---------------------------------------|--|--------------------------------------|------------|
| CAMMS223   | +   | ?                                       | -   | +                                   | +   | -                                     | +  | +                                    | +          |
| CARE-MS I  | +   | +                                       | -   | -                                   | +   | +                                     | -  | +                                    | +          |
| CARE-MS II | +   | +                                       | -   | -                                   | +   | +                                     | ?  | -                                    | +          |

Alemtuzumab 12 mg (compared to s.c. interferon beta-1a) was associated with (3 RCTs):

- higher relapse-free survival at 24 months and 36 months;
- a lower number of participants with sustained disease progression-free survival;
- a slightly higher number of participants with at least one adverse event after 24 months;
- a higher improvement in Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores after 36 months;
- a higher improvement in EDSS scores after 24 months (for patients previously treated with interferon or glatiramer acetate);
- a lower number of participants with new or enlarging T2- hyperintense lesions on magnetic resonance imaging;

Alemtuzumab 24 mg (compared to s.c. interferon beta-1a) was associated with (1 RCTs):

- higher relapse-free survival at 36 months;
- a lower number of participants with sustained disease progression-free survival at 36 months;
- no statistical difference in the number of participants with at least one adverse event at 24 and 36 months;
- a higher improvement in EDSS scores after 36 months;
- a lower number of dropouts at 24 months, but not at 36 months.

Adverse events:

- The higher number of participants with at least one adverse event was not associated with a higher dropout rate probably because most of

|  |  |
|--|--|
|  | <p>these events were mild or moderate.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Data for severe adverse events were not provided separately by any of the included studies.</li></ul>   |
|  | <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In patients with relapsing-remitting MS, alemtuzumab 12 mg was better than subcutaneous interferon beta-1a for the following outcomes assessed at 24 months: relapse-free survival, sustained disease progression-free survival, number of participants with at least one adverse event and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI. The quality of the evidence for these results was low to moderate.</p> <p>Alemtuzumab 24 mg seemed to be better than subcutaneous interferon beta-1a for relapse-free survival and sustained disease progression-free survival, at 36 months.</p> |

## Systematische Reviews

|   |   |
|---|---|
| <p><b>CADTH, 2014 [2]</b></p> <p>Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• What is the comparative efficacy and safety between individual disease-modifying agents in RRMS?</li> <li>• What is the comparative efficacy and safety of combination therapy (two or more diseasemodifying agents compared with individual agents or other combinations) in RRMS?</li> </ul> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients diagnosed with RRMS</p> <p>RCTs having a mixed population (i.e., persons with primary-progressive or secondary-progressive MS in addition to persons with RRMS will be included for completeness if the RRMS population is greater than 50% of the total population)</p> <p>Intervention und Komparator: Disease-modifying agents<br/>Currently available (formulations and doses approved and available in Canada only will be included)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingolimod - oral</li> <li>• Interferon beta-1 a - injectable</li> <li>• Interferon beta-1 b- injectable</li> <li>• Natalizumab - injectable</li> <li>• Glatiramer acetate – injectable</li> <li>• Teriflunomide - oral</li> <li>• Dimethyl fumarate - oral</li> <li>• Alemtuzumab – injectable</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapse</li> <li>• Disability</li> <li>• MRI changes</li> <li>• Quality of life</li> <li>• Deaths</li> <li>• Serious adverse events</li> <li>• Discontinuation of treatment because of adverse events</li> <li>• Adverse events</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):<br/>November 9th, 2012. Regular alerts were established to update the search until October 2013.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):<br/>30 unique studies. Twenty-seven trials provided monotherapy comparisons, and four trials provided comparisons between monotherapy and combination therapy.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:<br/>Standardized table based on major items from the SIGN-50 instrument for internal validity. Additional critical appraisal was performed based on input from clinical experts.</p> |
|---|---|



### 3. Ergebnisdarstellung

Evidence was available for the following drug therapies: alemtuzumab (three RCTs), dimethyl fumarate (two RCTs), fingolimod (three RCTs), glatiramer acetate (eight RCTs), interferon beta-1a subcutaneous (nine RCTs), interferon beta-1a intramuscular (nine RCTs), interferon beta-1b (five RCTs), natalizumab (one RCT), and teriflunomide (two RCTs). NMAs were conducted only for those outcomes for which sufficient data were available to allow for a stable network, ARR, and proportion of patients with sustained disability. For the remaining outcomes, direct pairwise results only are presented.

#### Direct evidence

- Compared with placebo, all active treatments (excepting alemtuzumab and interferon beta-1a 60 mcg, for which there were no placebo-controlled trials) resulted in statistically lower ARRs; rate ratios (95% confidence intervals [CI]) ranged from 0.32 (0.27, 0.37) for natalizumab to 0.81 (0.67, 0.96) for interferon beta-1a 30 mcg. Among active comparisons, ARRs were statistically lower for interferon beta-1b 250 mcg (0.69 [0.54 to 0.87]), interferon beta-1a 44 mcg (0.76 [0.59 to 0.98]), and fingolimod (0.49 [0.38 to 0.63]) compared with interferon beta-1a 30 mcg. In addition, ARRs were statistically lower for alemtuzumab at both 12 mg (0.44 [0.34 to 0.55]) and 24 mg (0.22 [0.14 to 0.35]) compared with interferon beta-1a 44 mcg, and for dimethyl fumarate (0.76 [0.62 to 0.93]) compared with glatiramer acetate.
- Compared with placebo, all active treatments exhibited a numerically lower risk of sustained disability progression, but results were only statistically significant for interferon beta-1a (both 44 mcg and 30 mcg), natalizumab, fingolimod, teriflunomide 14 mg, and dimethyl fumarate; relative risk (95% CI) for these agents ranged from 0.59 (0.46 to 0.75) for natalizumab to 0.74 (0.57 to 0.96) for teriflunomide 14 mg. Among active comparisons, the risk of sustained disability progression was statistically lower for alemtuzumab at both 12 mg (0.59 [0.40 to 0.86]) and 24 mg (0.42 [0.21 to 0.84]) compared with interferon beta-1a 44 mcg, and for interferon beta-1b 250 mcg (0.44 [0.2 to 0.80]) compared with interferon beta-1a 30 mcg.
- Among active comparisons, MRI findings were more favourable for alemtuzumab compared with interferon beta-1a 44 mcg; and more favourable for all three of fingolimod, interferon beta-1b 250 mcg, and interferon beta-1a 44 mcg compared with interferon beta-1a 30 mcg. Compared with glatiramer acetate, dimethyl fumarate resulted in a statistically lower mean number of T2 lesions, but the mean number of gadolinium-enhancing (GdE) lesions was not statistically different between these two treatments.
- Health-related quality of life findings were reported in only two trials, and the clinical significance of reported results was uncertain.
- The incidence of serious adverse events and treatment discontinuation did not differ statistically between treatments in the majority of trials, excepting a higher incidence of treatment discontinuation for interferon beta-1a 44 mcg compared with both placebo and alemtuzumab 12 mg. Adverse events of note were treatment-specific and included influenza-like symptoms for interferons, injection site reactions and hypersensitivity for glatiramer acetate, cardiovascular disorders for fingolimod, infusion reactions

and skin disorders for natalizumab, flushing for dimethyl fumarate, thyroid disorders for alemtuzumab, and alopecia for teriflunomide.

#### Indirect evidence

- There was considerable agreement between direct and indirect evidence for the outcome of ARR. Based on the NMA, alemtuzumab and natalizumab had the greatest activity, reducing the ARR by approximately 70% compared with placebo. Fingolimod and dimethyl fumarate had similar activity to each other, reducing the ARR by approximately 50% compared with placebo. Finally, subcutaneous interferons, glatiramer acetate, and teriflunomide appear to have similar activity to each other, reducing the ARR by approximately 30% compared with placebo. Intramuscular interferon beta-1a had the lowest activity of all active agents.
- Compared with placebo, all treatments exhibited a trend toward a reduced risk of sustained disability progression. Estimated effect sizes were greatest for alemtuzumab and natalizumab, followed by dimethyl fumarate and interferon beta-1b, and lowest for interferon beta-1a, glatiramer acetate, and teriflunomide. However, credible intervals were wide and there was considerable overlap of credible intervals among all agents, resulting in unclear distinction between treatments.

#### Combination Therapy Versus Monotherapy:

One RCT provided evidence for each of the following comparisons in treatment-experienced patients: natalizumab plus interferon beta-1a 30 mcg versus interferon beta-1a 30 mcg, natalizumab plus glatiramer acetate versus glatiramer acetate, and teriflunomide plus interferon beta versus interferon beta. One additional RCT in treatment-naive patients compared interferon beta-1a 30 mcg plus glatiramer acetate to both agents alone.

- Compared with interferon beta-1a 30 mcg alone, natalizumab plus interferon beta-1a 30 mcg resulted in a statistically lower ARR and a lower proportion of patients with sustained disability progression during the two-year trial. Two patients in this trial developed PML.
- The two studies comparing natalizumab plus glatiramer acetate versus glatiramer acetate alone, and teriflunomide plus interferon beta versus interferon beta alone reported no improvements in measures of relapse or disability with combination therapy; however, both 24-week trials did report more favourable MRI findings with combination therapy.
- The combination of glatiramer acetate plus interferon beta-1a 30 mcg was not superior to either agent alone for most outcomes over the three-year trial, with the exception of a lower ARR for patients treated with the combination compared with interferon beta-1a alone.
- There were no apparent differences between combination therapy and monotherapy in the incidence of death, serious adverse events, and discontinuation of treatment because of adverse events in the reviewed trials.

|   |   |
|---|---|
|   | <p><b>4. Fazit der Autoren:</b></p> <p>Results from the systematic review and NMA suggest that all active treatments produce statistically significant reductions in the ARR compared with no treatment, and that there are clear between-treatment differences. Specifically, compared with no treatment, reductions in the ARR are approximately 70% for natalizumab or alemtuzumab; 50% for fingolimod or dimethyl fumarate; and 30% for subcutaneous interferons, glatiramer acetate, or teriflunomide. Between-treatment differences were less apparent regarding the risk of sustained disability progression. Given the wide credible intervals observed in the NMA, small between-treatment differences observed in the NMA should be interpreted with caution.</p> <p>Adverse events were treatment-specific and may be an important consideration in treatment selection. Given that the included studies were limited in their ability to identify infrequent or rare adverse events, decision-makers may consider that older agents such as the interferons and glatiramer acetate have the benefit of a longer post-market period.</p> <p><b>Anmerkungen der Autoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• None of the monotherapy trials explicitly included patients who had inadequate response or intolerance to prior treatment; thus, it is uncertain to what extent the results of the current review are applicable to this patient population.</li> <li>• In the three combination trials that enrolled patients previously treated with monotherapy, it was unclear to what extent patients could be considered to have had an inadequate response to treatment. In addition, these trials do not provide evidence that an add-on (combination) strategy is superior to a drug switch strategy.</li> <li>• There is a paucity of direct comparative evidence between treatments, given that the majority of trials compared active treatments with placebo. Indirect treatment comparisons via NMA of studies conducted over a 20-year time period were complicated by the heterogeneity of study and patient characteristics.</li> <li>• Relatively short duration of the included trials and the selection of primary outcome. Specifically, many trials selected short-term outcomes (e.g., relapse and MRI findings) as their primary outcome, which have an uncertain link to long-term disability.</li> </ul> |
| <p><b>Tolley K et al., 2015 [30]</b></p> <p>A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</p> | <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the relative efficacy and safety of peginterferon beta-1a compared to other injectable DMTs approved for the treatment of RRMS</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: RRMS or a patient population with a subgroup composed of &gt;80% of patients with RRMS</p> <p>Intervention peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks</p> <p>Komparator IFN beta-1a 30 µg QW, IFN beta-1b 250 µg every other day (EOD), IFN beta-1a 22 µg three times a week (TIW), IFN beta-1a 44 µg TIW, GA 20mg OD or placebo</p> <p>Endpunkt ARR (measured at study endpoint), CDP3M and CDP6M (including onset of disability progression at the end of the randomized phase of the trials). Safety: most common AEs (≥5% incidence in any</p>  |

treatment group), annual incidence of any AEs or serious AEs

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014

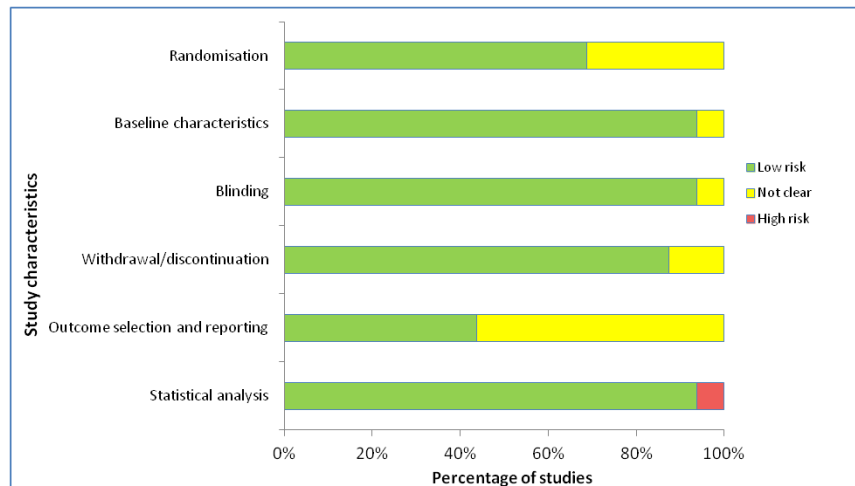
Articles were limited to those published in English.

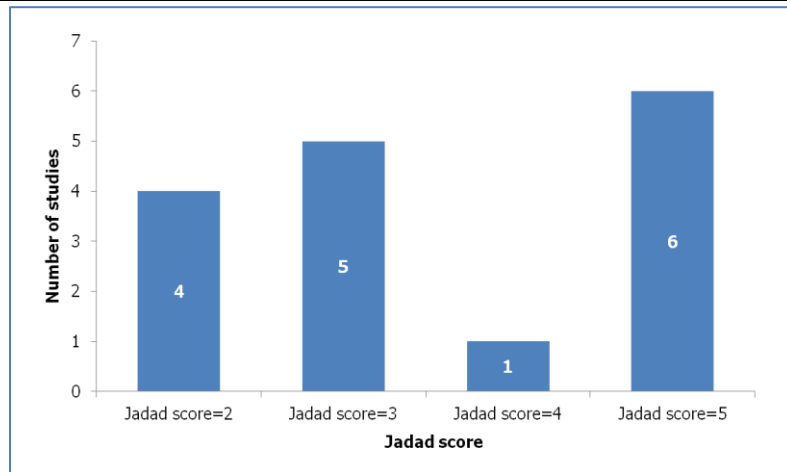
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

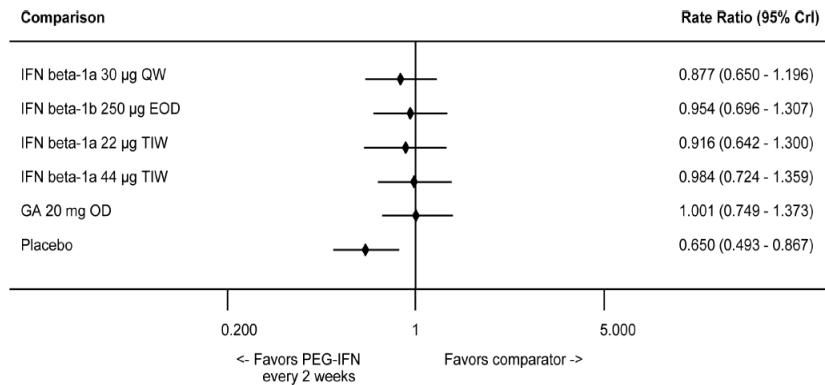
### 3. Ergebnisdarstellung

- In terms of quality assessment, all 16 trials were randomized, but only 11 trials reported the randomization method and treatment allocation concealment. The majority of trials (15 of 16) were blinded appropriately to avoid detection bias, and there were no major imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups. All but one trial analyzed outcomes on an intention- to-treat basis.
- Baseline patient characteristics were similar across trials and treatments. The mean age across trials ranged from 29–39 years, and the majority of participants were female and Caucasian. There were variations in the mean disease duration across trials, with values ranging from 1–8.3 years.
- Similarly, there were variations in the definition of relapse across trials, particularly the duration of symptoms.
- Of the 16 trials included in the analysis, nine defined relapse as the appearance of a new neurological symptom or worsening of an old symptom lasting at least 24 hours. Five trials required a duration lasting at least 48 hours, and two trials did not specify the duration.



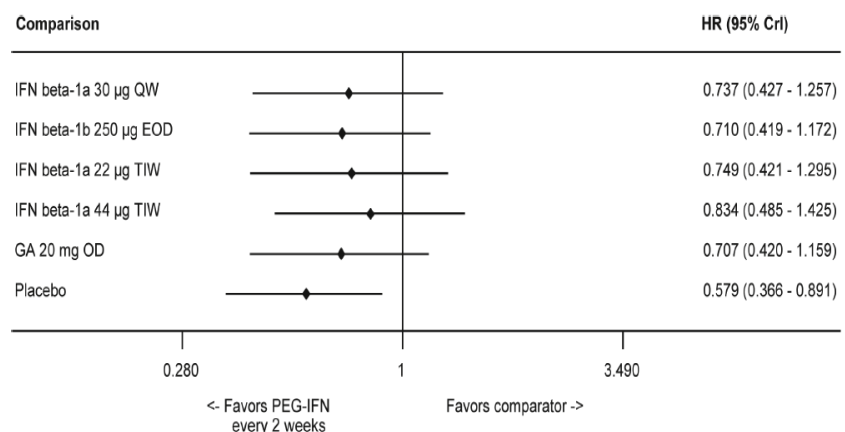


## Ergebnisse



**Fig 5. Summary Plot Showing Relative ARR of Peginterferon Beta-1a vs Other Injectables (RR and 95% CrI).** Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; RR, rate ratio; TIW, 3 times a week.

doi:10.1371/journal.pone.0127960.g005



**Fig 6. Summary Plot Showing the CDP3M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI).** Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

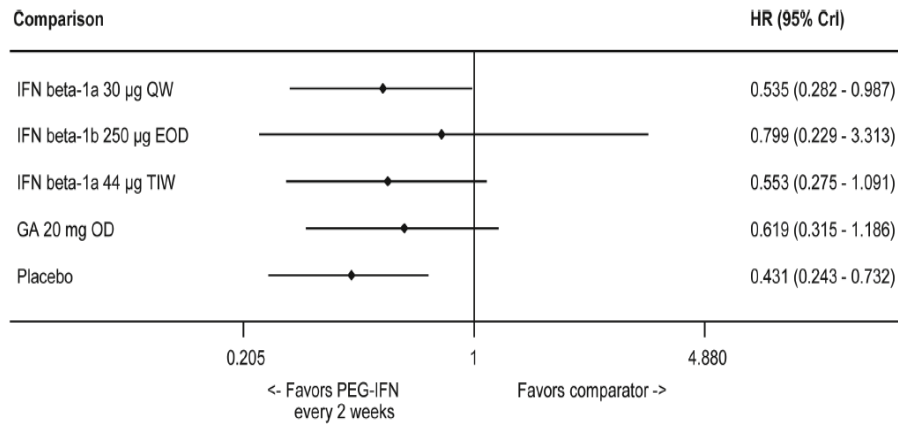


Fig 7. Summary Plot Showing the CDP6M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP6M, 6-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

### Adverse Events

- Comparison of AEs was not possible within the NMA. However, based on a non-meta-analyzed comparison the safety and tolerability profile of peginterferon beta-1a 125 µg every 2weeks appears consistent with that of other evaluated treatments, with no evidence for additional AE burden.
- The most frequently reported AE for peginterferon Beta-1a, is similar between peginterferon beta-1a and IFN beta-1a 44 µg TIW, and higher than those reported for other IFNs and GA. However, similar to IFNs and GA, the majority of patient-reported injection site reactions with peginterferon beta-1a were mild or moderate, with only 3% of patients reporting severe injection-site reactions over 2 years of treatment

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS.

### 5. Kommentar FB Med:

Heterogenität der Studien bezüglich Definition „relapse of disease“ sowie der Krankheitsdauer.




**Mendes D et al., 2016 [27]**  
Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis:

### 1. Fragestellung

This study aimed to test the number needed to treat to benefit (NNTB) and to harm (NNTH), and the likelihood to be helped or harmed (LHH) when assessing benefits, risks, and benefit–risk ratios of disease-modifying treatments (DMTs) approved for relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS).

|   |   |
|---|---|
| <p>Testing the Number Needed to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis.</p> | <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: adult patients (aged <math>\geq 18</math> years old) with a confirmed diagnosis of RRMS, according to the McDonald criteria or the revised McDonald criteria</p> <p>Intervention: monotherapy with a currently approved DMT, namely alemtuzumab (12 mg/day intravenously [IV], for 2 treatment courses: the first for 5 consecutive days, and the second [12 months later] for 3 consecutive days), DMF (240 mg oral, twice daily), fingolimod (0.5 mg oral, once daily), GA (20 mg subcutaneous [SC], once daily), interferon[IFN]-<math>\beta</math>-1a (30 mcg intramuscular [IM], once weekly), IFN-<math>\beta</math>-1a (44 mcg SC, three times a week), IFN-<math>\beta</math>-1b (250 mcg SC, once every 2 days), natalizumab (300 mg IV, once every 4 weeks), peginterferon-<math>\beta</math>-1a (125 mcg SC, once every 2 weeks), and teriflunomide (14 mg oral, once daily); (iv) at least 100 patients randomized in every arm of the study</p> <p>Komparator: placebo or active comparators</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annualized relapse rate (ARR), proportion of patients remaining relapse-free (PPRF), and proportion of patients remaining free of confirmed disability progression sustained for 3 months (PP-FCDPS3M), as measured at 2 years from study initiation</li> <li>• The main safety outcomes of interest were extracted based on 2-year data and included the following: (1) any serious adverse event (SAE); (2) any adverse event (AE) leading to discontinuation of study drug (AELD)</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases were searched (until May 10, 2016)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase III RCTs, no information on total number of included patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>One RCT compared GA with IFN-<math>\beta</math>-1b and two RCTs compared alemtuzumab with IFN-<math>\beta</math>-1a-SC. The remaining RCTs were controlled with placebo.</p> |
|---|---|

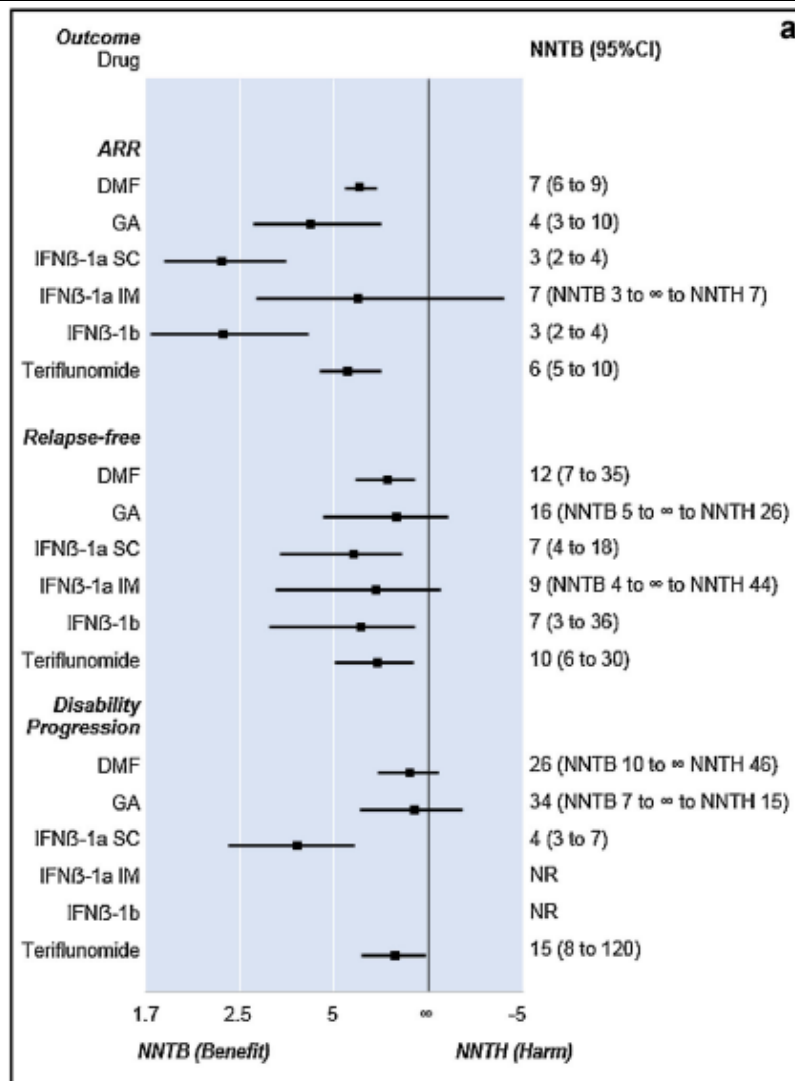
| Study                          | Selection bias             |                        | Performance bias                       | Detection bias                 | Attrition bias          | Reporting bias      | Other bias |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|--|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------|
|                                | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding of participants and personnel | Blinding of outcome assessment | Incomplete outcome data | Selective reporting |            |
| AFFIRM 2006 [19]               | +                          | +                      | +                                      | +                              | +                       | +                   | -          |
| BEYOND 2009 [20]               | +                          | ?                      | -                                      | +                              | +                       | +                   | -          |
| CARE-MS I 2012 [21]            | +                          | +                      | -                                      | ?                              | -                       | +                   | -          |
| CARE-MS II 2012 [22]           | +                          | +                      | -                                      | ?                              | -                       | +                   | -          |
| CONFIRM 2012 [23]              | +                          | +                      | -                                      | +                              | -                       | -                   | -          |
| Copolymer 1 MS Group 1995 [24] | ?                          | ?                      | ?                                      | ?                              | +                       | +                   | -          |
| DEFINE 2012 [25]               | +                          | +                      | ?                                      | +                              | -                       | -                   | -          |
| FREEDOMS 2010 [26]             | +                          | ?                      | ?                                      | +                              | -                       | +                   | -          |
| FREEDOMS II 2014 [27]          | +                          | ?                      | +                                      | +                              | -                       | +                   | -          |
| IFNB MS Group 1993 [28]        | ?                          | ?                      | ?                                      | ?                              | ?                       | +                   | -          |
| MSCRG 1996 [29-31]             | ?                          | ?                      | ?                                      | ?                              | +                       | +                   | -          |
| PRISMS 1998 [32]               | +                          | +                      | ?                                      | +                              | +                       | +                   | -          |
| TEMSO 2011 [33]                | +                          | +                      | +                                      | -                              | ?                       | -                   | -          |

 Low risk of bias, 
  Unclear risk of bias, 
  High risk of bias

### Efficacy

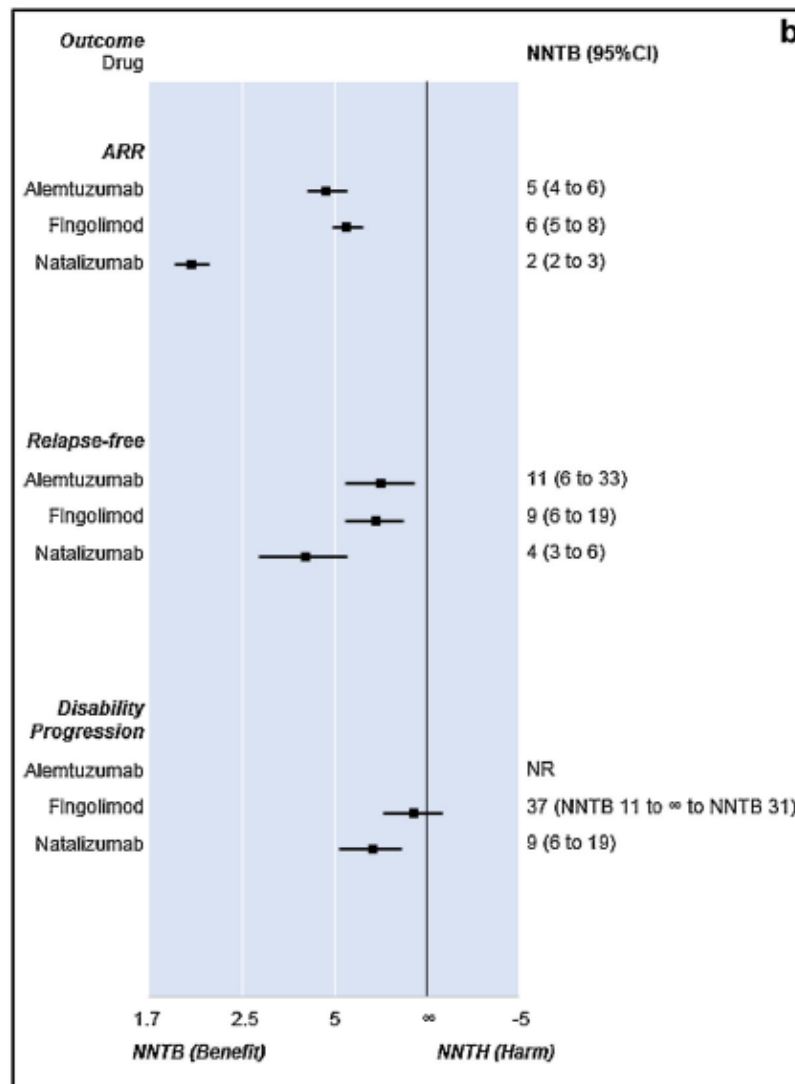
Numbers needed to treat (and 95 % confidence intervals) for efficacy outcomes with first-line disease-modifying therapies versus comparators (all interventions were compared with placebo)





ARR annualized relapse rate, CI confidence interval, DMF dimethyl fumarate, GA glatiramer acetate, IFN interferon, IM intramuscular, NNTB number needed to treat to benefit, NNTH number needed to treat to harm, NR not reported, SC subcutaneous

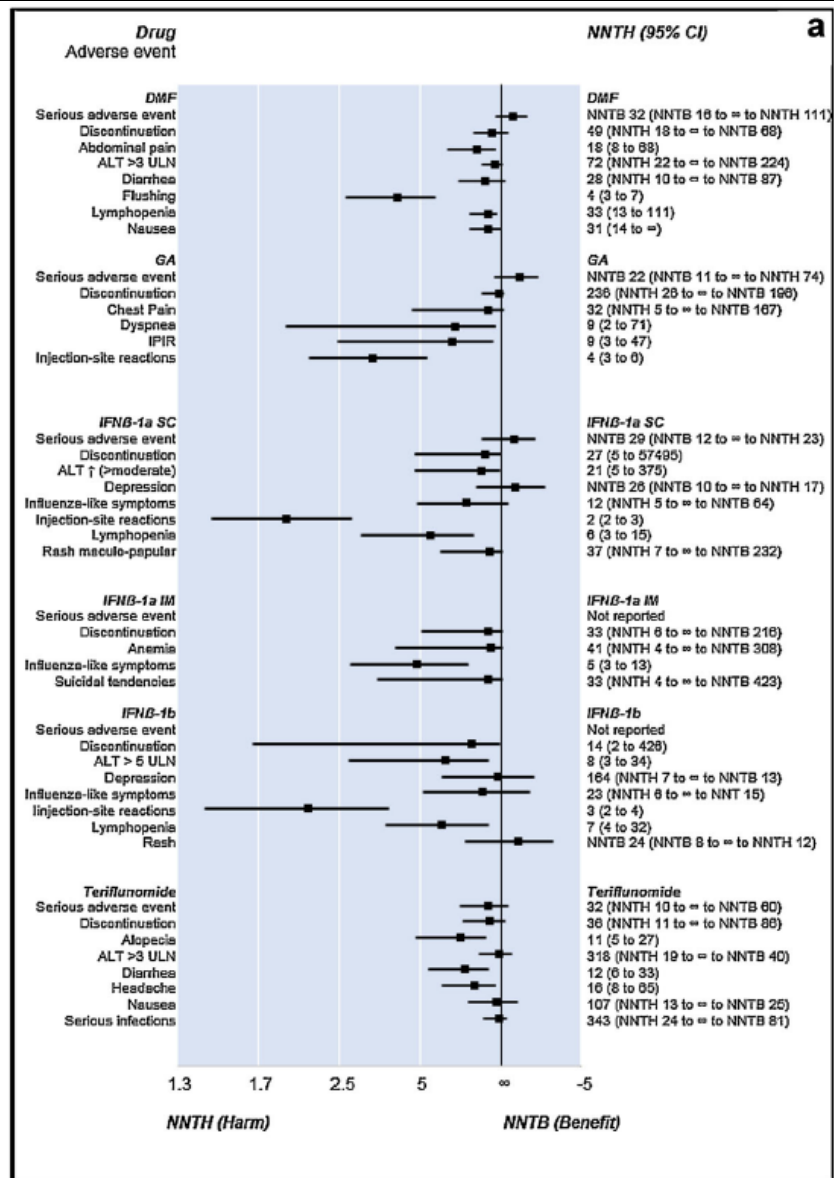
Numbers needed to treat (and 95 % confidence intervals) for efficacy outcomes with second-line disease-modifying therapies versus comparators (Alemtuzumab was compared with IFN-b-1a-SC; Fingolimod and Natalizumab were each compared with placebo)



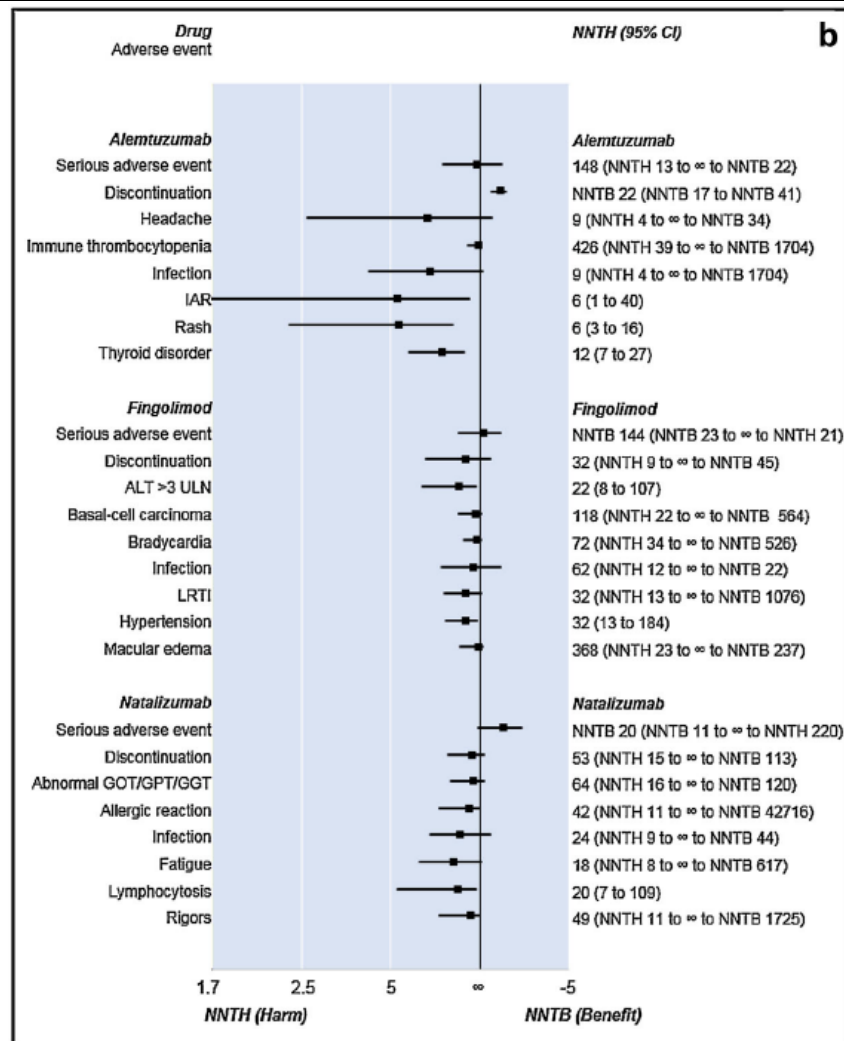
ARR annualized relapse rate, CI confidence interval, DMF dimethyl fumarate, GA glatiramer acetate, IFN interferon, IM intramuscular, NNTB number needed to treat to benefit, NNTH number needed to treat to harm, NR not reported, SC subcutaneous

### Safety

Numbers needed to harm (and 95 % confidence intervals) for safety outcomes with first-line disease-modifying therapies versus comparators (all interventions were compared with placebo)



Numbers needed to harm (and 95 % confidence intervals) for safety outcomes with second-line disease-modifying therapies versus comparators (Alemtuzumab was compared with IFN-β-1a-SC; Fingolimod and Natalizumab were each compared with placebo)



#### 4. Fazit der Autoren:

In conclusion, the overall results suggest that, as compared with placebo, IFN-b-1a-SC has the most favorable benefit–risk ratio among firstline treatment options for RRMS. Natalizumab was associated with better benefit–risk ratios than the other DMTs approved in second-line or in highly active RRMS. Continuous research needs to be carried out upon the production of new and/or updated evidence on efficacy and safety of DMTs.

#### 5. Hinweis durch FB Med:

Die Einteilung in First- und Second-Line erfolgte in diesem Review gemäß den „European Summaries of Products Characteristics“. Die tatsächlich in die Primärstudien eingeschlossenen Patienten unterschieden sich bezüglich ihrer Therapielinien. Die obige Zuteilung zu First- und Second-line stimmt somit nicht unbedingt mit dem Patientenkollektiv der jeweiligen Primärstudie überein.

„Among second-line DMTs, natalizumab was consistently associated with lower NNTB values. However, alemtuzumab was compared with IFN-b-1a-SC instead of placebo, which may have contributed to higher NNTBs with alemtuzumab. Thus, caution is needed when interpreting these

|  |  |
|--|--|
|  | <p>results.“</p> <p>Die Berechnung der NNT ist nicht eindeutig beschrieben.</p>  |
| <p><b>Hutchinson M et al., 2014 [14]</b></p> <p>Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>Currently, direct comparative evidence or head-to-head data between BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying treatments (DMTs) is limited. This study is a systematic review and data synthesis of published randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of existing DMTs to BG-12 for relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS)</p>  |
|  | <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with RRMS</p> <p>Intervention: Dimethyl fumarate</p> <p>Komparator:<br/>DMTs (interferon [IFN] beta-1a, IFN beta-1b, glatiramer acetate [GA], fingolimod, natalizumab, and teriflunomide).</p> <p>Endpunkte: Annualized relapse rate (ARR), disability progression, and safety outcomes</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1 January 1960 to 15 November 2012.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:<br/>The extracted studies were assessed for quality by means of a study grade and Jadad score.</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p>  |

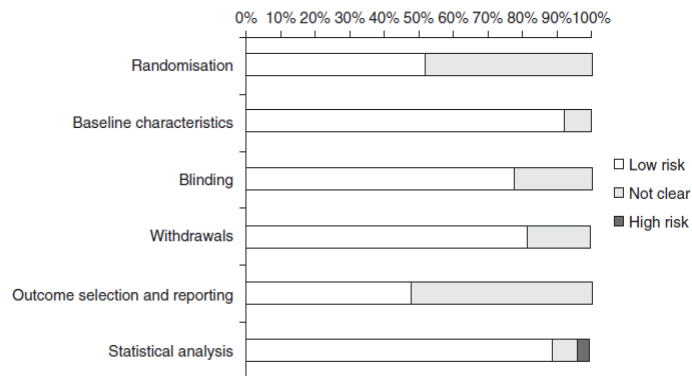
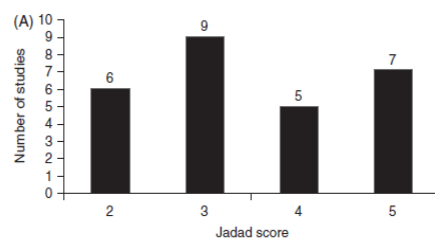


Figure S1. Percentage of studies presenting a risk of bias.



- Across all included RCTs, the patient population comprised adult patients with RRMS who had experienced at least one relapse within the preceding year or two relapses in the preceding 2 years, and had a mean EDSS score at baseline ranging from 1.9 to 3.

#### Indirekter Vergleich!

##### Annualized relapse rate:

- BG-12 240 mg BID significantly reduces ARR compared with pooled IFN treatments (rate ratio: 0.760 [95% CI: 0.639–0.904]), GA 20 mg once daily (QD) (rate ratio: 0.795 [95% CI: 0.668–0.947]), teriflunomide 7mg QD (rate ratio: 0.769 [95% CI: 0.610–0.970]), teriflunomide 14 mg QD (rate ratio: 0.775 [95% CI: 0.614–0.979]), and placebo (rate ratio: 0.529 [95% CI: 0.451–0.620]).
- Natalizumab 300 mg every 4 weeks (q4w) was the only therapy with a statistically significantly greater benefit in reducing ARR (54.1%) than BG-12 240 mg BID (rate ratio: 1.541 [95% CI: 1.234–1.924]).

##### Disability progression:

- BG-12 240 mg BID significantly reduced disability progression by 40.8% compared to placebo (HR: 0.592 [95% CI: 0.421–0.833]).
- Compared to other DMTs, BG-12 240 mg BID was numerically superior in terms of disability progression but statistical significance was not reached.
- As observed for ARR, natalizumab was numerically favorable when compared to BG-12 for disability progression which equated to a 7.0% improvement; however, this difference did not reach statistical significance.

##### Safety:

- BG-12 240 mg BID has a higher annual incidence rate for abdominal pain (5.14%), diarrhea (7.62%), and flushing (19.97%) when

|   |  |
|---|--|
|   | <p>compared to at least one other agent. For the other nine AEs (injection site reactions, flu-like symptoms, headache, fatigue, depression, influenza, ALT increased, leukopenia, and lower respiratory tract infection [RTI]), at least one comparator had a higher annual incidence rate than BG-12 240 mg BID.</p>   |
|   | <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Based on indirect comparison, BG-12 offers an effective oral treatment option for patients with RRMS with an overall promising efficacy and safety profile compared to currently approved DMTs.</p> <p>Key limitations of the systematic review were the large heterogeneity in patients enrolled and the variability in the definition of outcomes in included trials.</p>  |
| <p><b>Kawalec P et al., 2014 [21]</b></p> <p>The Effectiveness of Dimethyl Fumarate Monotherapy in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review with meta-analysis was to assess the efficacy and safety of BG-12 (Dimethyl fumarate) in the treatment of RRMS.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients (<math>\geq 18</math> age) with RRMS as defined according to the McDonald criteria</p> <p>Intervention: BG-12 monotherapy (240 mg twice daily or 240 mg three times daily)</p> <p>Komparator: Placebo or active comparator (glatiramer acetate 2mg )</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Wirksamkeit</u>: Efficacy evaluations were based on the annualized relapse rate (ARR) at 2 years, the proportion of patients who relapsed or had confirmed progression of disability by 2 years. We also assessed the change in the mean number of gadolinium-enhancing lesions on MRI at 2 years.</li> <li>• <u>Sicherheit</u>: The safety profile was evaluated on the basis of the proportion of patients who experienced any adverse events (AEs), any serious adverse events (SAEs) or discontinued the treatment due to adverse events or died from any cause.</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): till 3rd November, 2013.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs described in 12 reference papers were included in qualitative synthesis (2907 patients), but only 2 RCTs (described in 10 full text articles) fulfilled the inclusion criteria for meta-analysis (2651 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Two phase III RCTs (DEFINE and CONFIRM) evaluated the effectiveness of BG-12 monotherapy in adult patients with RRMS, in comparison with placebo. The starting dose was 120 mg two or three times daily for the first 7 days, followed by 240 mg two or three times daily.</li> </ul> |

- Additionally, in CONFIRM trial third group of patients received subcutaneous daily injections of glatiramer acetate at a dose of 20 mg. Duration of treatment in DEFINE and CONFIRM trials was 96 weeks. In phase IIb RCT adult patients with RRMS were given BG-12 at a dose of 120 mg once daily, 120 mg three times daily or 240 mg three times daily or placebo during 24 weeks of treatment, followed by additional 24 weeks for dose-blinded safety assessment.
- The included studies scored  $\geq 3$  points on the Jadad scale indicating good methodological quality (two studies scored 4 points, one study scored 3 points).

## Ergebnisse

### Annualized Relapse Rate at 2 Years

#### Comparison of the annualized relapse rate at 2 years (96 weeks of treatment)

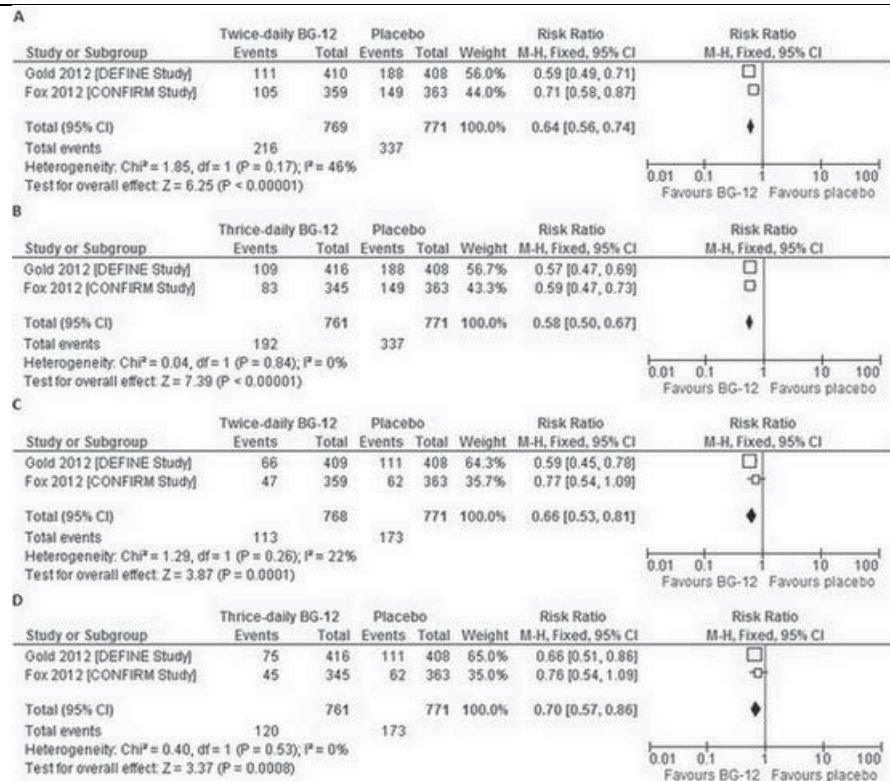
| Study, Year                         | Annualized Relapse Rate [95% CI] |                      | Relative Rate Reduction or Rate Ratio [95% CI], p value |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---|
|                                     | BG-12 Twice Daily                | Placebo              | BG-12 vs. Placebo                                       |
| Gold R., 2012 [15] (DEFINE Study)   | ARR=0.17 [0.14-0.21]             | ARR=0.36 [0.30-0.44] | RRR=53%; RR=0.47 [0.37-0.61], p<0.001                   |
| Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study) | ARR=0.22 [0.18-0.28]             | ARR=0.40 [0.33-0.49] | RRR = 44.0% [26.0-57.7], p<0.001                        |
| Study, year                         | BG-12 twice daily                | Glatiramer acetate   | BG-12 vs. glatiramer acetate                            |
| Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study) | ARR=0.22 [0.18-0.28]             | ARR=0.29 [0.23-0.35] | RR=0.78 [0.59-1.05]; p>0.05                             |
| Study, year                         | BG-12 three times daily          | Placebo              | BG-12 vs. placebo                                       |
| Gold R., 2012 [15] (DEFINE Study)   | ARR=0.19 [0.15-0.23]             | ARR=0.36 [0.30-0.44] | RRR=48%; RR=0.52 [0.40-0.67], p<0.001                   |
| Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study) | ARR=0.20 [0.16-0.25]             | ARR=0.40 [0.33-0.49] | RRR=50.5% [33.8-63.1], p<0.001                          |
| Study, year                         | BG-12 three times daily          | Glatiramer acetate   | BG-12 vs. glatiramer acetate                            |
| Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study) | ARR=0.20 [0.16-0.25]             | ARR=0.29 [0.23-0.35] | RR=0.69 [0.51-0.94]; p<0.05                             |

ARR- annualized relapse rate; CI- confidential interval; RR - rate ratio; RRR- relative rate reduction (percentage ARR reduction vs. placebo).

The annualized relapse rate in group of patients who received BG-12 at a dose of 240 mg three times daily decreased by 32% during the first 24 weeks of treatment, nonetheless the difference between BG-12 and placebo was not significant.

### Proportion of Patients with Relapse and the Rate of Disability Progression by 2 Years





Forest plot of the proportion of patients who had least one relapse ([a] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [b] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) or confirmed progression of disability ([c] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [d] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) over the 2-year study period. (96 weeks of treatment)

- A comparison between BG-12 three times daily and glatiramer acetate in CONFIRM study revealed a statistically significant difference in the proportion of patients who had a relapse in favour of BG-12 (RR=0.75 [95% CI: 0.59–0.96], p<0.05). However, the result of comparison between lower dosage of BG-12 (240 mg twice daily) and GA showed no statistically significant differences between groups (RR=0.91 [95% CI: 0.72–1.13], p>0.05). (96 weeks of treatment)
- There was no statistically significant difference between BG-12 at a dose of 240 mg three times daily and placebo in respect to the relative risk of relapse during 24 weeks of treatment (RR=0.77 [95% CI: 0.40–1.48], p>0.05). The rate of disability progression was not evaluated in this trial.
- The result of the comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate did not reveal a statistically significant difference between analyzed groups in the proportion of patients who had confirmed progression of disability (for BG-12 twice daily and BG-12 three times daily RR=0.82 [95% CI: 0.57–1.17], p>0.05). (96 weeks of treatment)

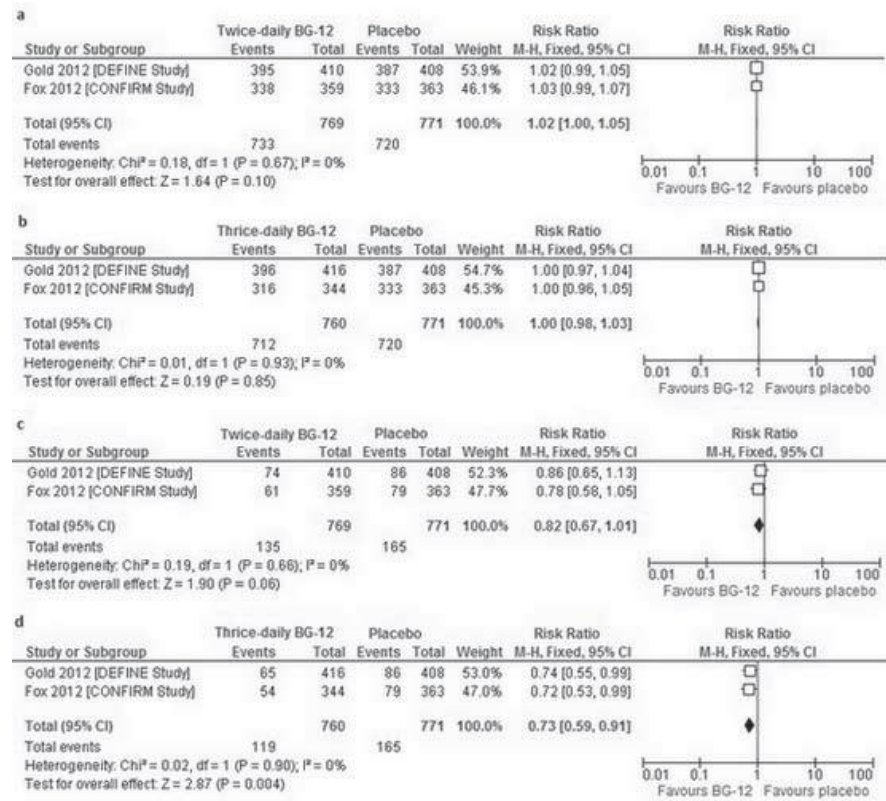
### Gadolinium-Enhancing Lesions at 2 Years

- The treatment with BG-12 was also associated with the reduction in the mean number of gadolinium-enhancing lesions on MRI at 2 years in comparison with placebo. The differences between BG-12 and the placebo were statistically significant for both dosages of the study agent (for BG-12 twice daily WMD<sub>fixed</sub>=-1.64 [95% CI: -2.17 – -1.10],

$p < 0.00001$ ; for BG-12 three times daily  $WMD_{fixed} = -1.41$  [95% CI: -1.96 – -0.85],  $p < 0.00001$ ). (96 weeks of treatment)

- The comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate in CONFIRM trial did not reveal a statistically significant difference of the reduction in the mean number of gadolinium-enhancing lesions on MRI (for BG-12 twice daily  $MD = -0.20$  [95% CI: -0.59–0.19],  $p > 0.05$ ; for BG-12 three times daily  $MD = -0.30$  [95% CI: -0.64– 0.04],  $p > 0.05$ ). However, post hoc evaluation showed a significant treatment effects of BG-12 (both dosages) compared to glatiramer acetate for the number of new or enlarging T2 lesions on MRI. (96 weeks of treatment)
- Treatment with BG-12 at a dose of 240 mg three times daily was associated with significant reduction in the mean number of new gadolinium-enhancing lesions, when compared to placebo at weeks 12-24 ( $p < 0.0001$ ). (24 weeks of treatment)

### Any adverse events and serious adverse events



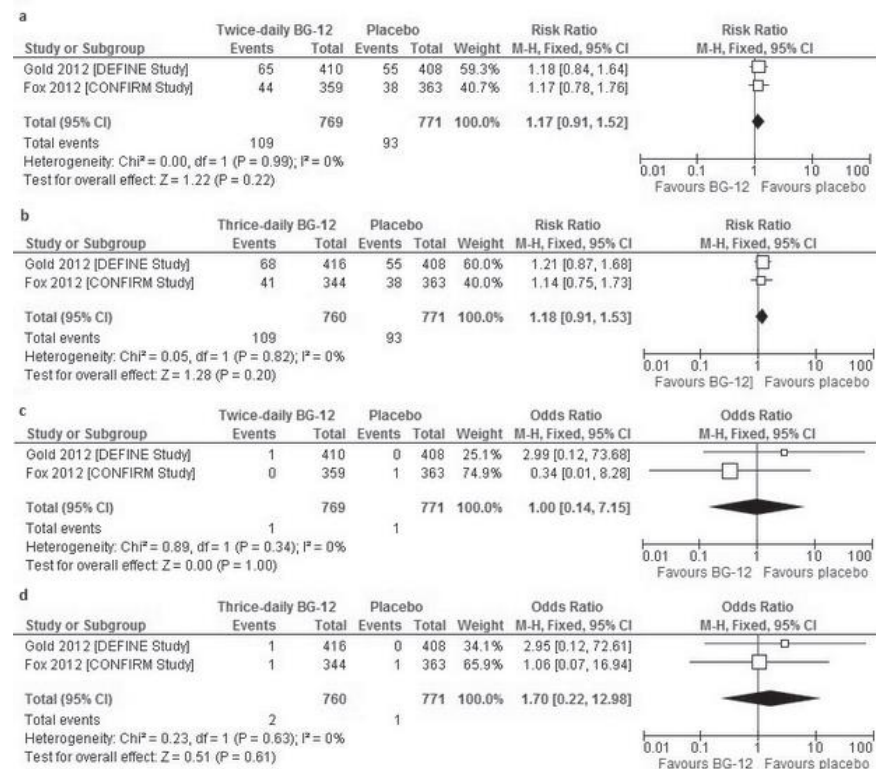
Forest plot of the incidence of adverse events ([a] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [b] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) and serious adverse events ([c] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [d] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) over the 2-year study period. (96 weeks of treatment)

- There was a significant difference in the risk of any AEs between BG-12 given at both dosages and glatiramer acetate in favor of glatiramer acetate (for BG-12 twice daily  $RR = 1.09$  [95% CI: 1.04–1.14],  $p < 0.05$ ; for BG-12 three times daily  $RR = 1.06$  [95% CI: 1.01–1.12],  $p < 0.05$ ). (96 weeks of treatment)
- Comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate did not reveal a statistically significant difference

between groups in the risk of any SAEs (for BG-12 twice daily RR=0.99 [95% CI 0.72–1.38],  $p>0.05$ ; for BG-12 three times daily RR=0.92 [95% CI: 0.66–1.29],  $p>0.05$ ). (96 weeks of treatment)

- There were no statistically significant differences between BG-12 240 mg three times daily and placebo in the frequency of AEs (RR=1.16 [95% CI: 0.98–1.39],  $p>0.05$ ) as well as in the risk of SAEs (RR=0.90 [95% CI: 0.36–2.26],  $p>0.05$ ) during 24 weeks of treatment. (24 weeks of treatment)

### Adverse Events Leading to a Discontinuation of the Study Drug and to Death from any cause



Forest plot of the incidence of adverse events leading to treatment discontinuation ([a] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [b] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) and deaths of any cause ([c] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [d] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) over the 2-year study period. (96 weeks of treatment)

- The comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate in CONFIRM trial did not reveal a statistically significant difference in the risk of AEs leading to discontinuation (for BG-12 twice daily RR=1.23 [95% CI: 0.81–1.87],  $p>0.05$ ; for BG-12 three times daily RR=1.20 [95% CI: 0.78–1.83],  $p>0.05$ ). (96 weeks of treatment)
- The results of the analysis revealed no statistically significant differences between each BG-12 regimen and glatiramer acetate (for BG-12 twice daily OR=0.32 [95% CI: 0.01–8.00],  $p>0.05$ ; for BG-12 three times daily RR=1.02 [95% CI: 0.06–16.25],  $p>0.05$ ). (96 weeks of treatment)

|  |  |
|--|--|
|  | <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Despite limited RCTs data available, both analyzed BG-12 regimens showed their efficacy on clinical disease parameters and other measures of disease activity in RRMS. The safety profile of the study agent was acceptable.</p> <p>5. Hinweis durch FB Med:</p> <p>Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten unklar.</p>   |
| <p><b>Couto E et al., 2016 [3]</b><br/> Norwegian Institute of Public Health</p> <p>Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this project was to compare the effect and cost-effectiveness of the disease modifying medicines used for multiple sclerosis in Norway.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RRMS</p> <p>CIS patients were not included in this report. We excluded studies with patients with primary progressive MS and radiologically isolated syndrome.</p> <p>Intervention:</p> <p>Alemtuzumab (number of studies: three)<br/> Dimethyl fumarate (two)<br/> Fingolimod (three)<br/> Glatiramer acetate (eight)<br/> Interferon beta-1a subcutaneous (nine)<br/> Interferon beta-1a intramuscular (nine)<br/> Interferon beta-1b (five)<br/> Natalizumab (one)<br/> Teriflunomide (two)</p> <p>Komparator:</p> <p>Placebo or the above mentioned interventions</p> <p>Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• annual relapse</li> <li>• disability progression</li> <li>• mortality</li> <li>• serious adverse events</li> <li>• withdrawal from the study due to adverse events</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 9/11/2015<br/> Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 37 RCT (n=75-1430)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p> |

| Grade    | Definition   |
|----------|--|
| High     | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect  |
| Moderate | We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different |
| Low      | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect   |
| Very low | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect   |

### 3. Ergebnisdarstellung

- Treatment histories varied, with 11 RCTs confined to treatment-naïve patients, 4 included treatment experienced participants, 11 combined treatment naïve and treatment experienced patients, and treatment history was unclear in 9 studies.
- We had information for 39 comparisons including active treatments versus placebo, and active treatments compared with each other.
- We had evidence of high quality only for annual relapse rates and disability progression. This implies that results on other outcomes are less reliable.
- Many of the published studies did not examine medications separating first- and second- line treatments. We, therefore, present results for all MS treatments together (independent of them being used as first or second line treatments).

#### Ergebnisse

Annualized relapse rate: Treatment compared to placebo

- Fifteen treatments were compared to placebo. The highest effect against annual relapse was seen for alemtuzumab 12 mg IV q.d..
- The relative risk ranged between 0.29 (95% CI: 0.23; 0.35) for alemtuzumab 12 mg IV q.d and 0.86 (0.7 to 1.06) for interferon beta-1a 60 mcg IM q.w, compared to placebo.

Annualized relapse rate: Treatment compared with each other

- 24 head-to head comparisons Interferon beta-1a 44 mcg was less effective than alemtuzumab 12 mg (RR; 95% CI=2.21; 1.90 to 2.64).
- Fingolimod oral 0.5 mg and fingolimod oral 1.25 mg performed better than interferon beta-1a 30 mcg, with RRs (95% CI) of 0.57 (0.47 to 0.67) and 0.55 (0.47 to 0.66), respectively.
- Dimethyl fumarate 240 mg two times and three times daily were more effective than glatiramer acetate 20mg, with RRs of 0.77 (0.63 to 0.93) and 0.77 (0.64 to 0.93), respectively.

Disability progression: Treatment compared to placebo

- Seventeen treatments were compared to placebo. The network meta-analysis RRs for disability progression were 0.65 (95% CI: 0.49; 0.85) for dimethyl fumarate 240 mg two times daily, 0.68 (0.52; 0.89) for dimethyl fumarate 240 mg three times daily, 0.71 (0.55; 0.90) for fingolimod oral 0.5 mg, and 0.71 (0.56; 0.90) for

fingolimod oral 1.25 mg.

Disability progression: Treatment compared with each other

- We had evidence of very low to moderate quality for two network meta-analysis
- Interferon beta-1a 44 mcg was less effective against disability progression than alemtuzumab 12 mg and 24 mg, with RRs of 1.95 (95% CI: 1.45; 2.59) (evidence of moderate quality) and 2.15 (1.10; 4.55) (evidence of very low quality), respectively.

Withdrawal due to adverse events: Treatment compared to placebo

- We had evidence for 19 treatments versus placebo. The quality of the evidence considered for the whole network was of very low to moderate quality.
- We found RRs for withdrawal due to adverse events of 2.20 (95% CI: 1.29-3.97) for interferon beta-1a 44 mcg (low quality evidence), of 2.21 (1.42; 3.58) for fingolimod oral 1.25 mg (moderate quality), and of 3.57 (1.27; 11.14) and 3.47 (1.25 to 10.9) for peg-interferon beta-1a 125 mcg once every 2 and 4 weeks, respectively (low quality evidence).

Withdrawal due to adverse events: Treatment compared with each other

- The quality of the evidence ranged from very low to moderate.
- Patients withdrew more due to adverse events with interferon beta-1a 44 mcg than with alemtuzumab 12 and 24 mg (RRs of 3.6 (95% CI: 1.88; 7.33), and 4.08 (1.69; 11.42), respectively).

Serious adverse events: Treatment compared to placebo

- Through the network meta-analysis, we had information for 17 treatments.
- Results from the “pairwise comparison method” showed that peg-interferon beta-1a 125 mcg once every 4 and 2 weeks were associated with more serious adverse events than placebo, with RRs of 1.55 (95% CI: 1.12-2.14) and 1.66 (1.21- 2.28), respectively. No statistical differences were found for network analysis.

Change in Expanded Disability Scale: Treatment compared to placebo

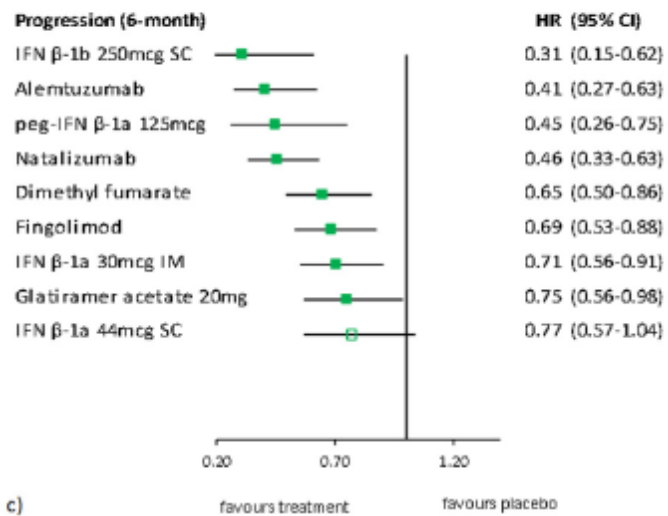
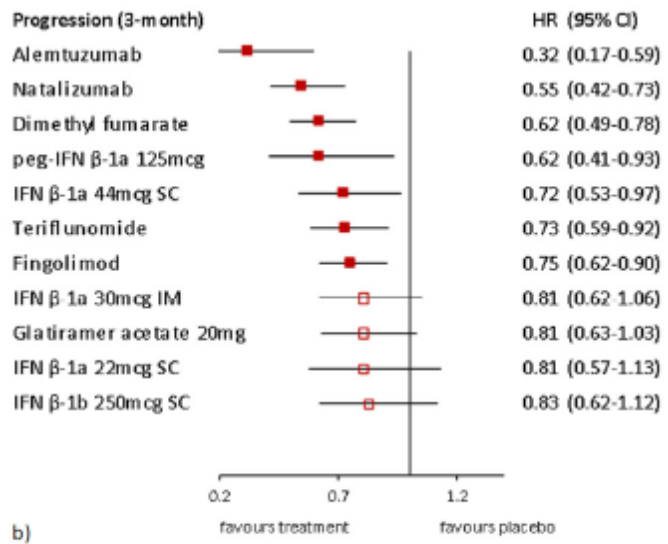
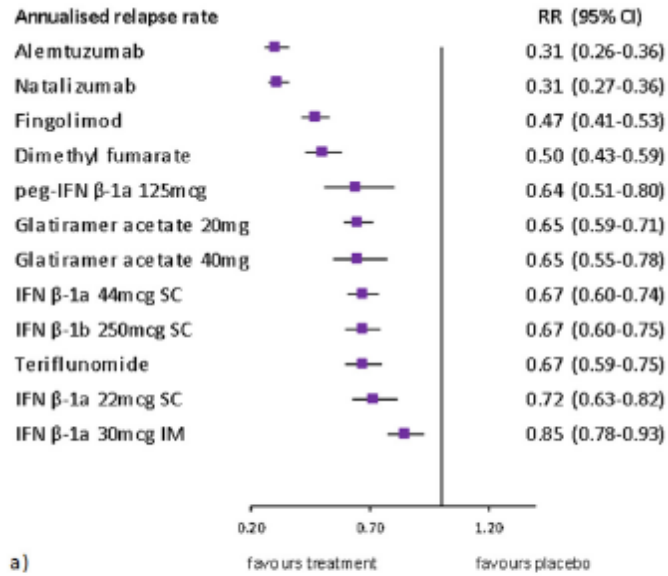
- We did not grade the quality of the evidence for this outcome
- Twelve different treatments were compared to placebo in the network meta-analysis.
- Four treatments were statistically significantly more effective than placebo against disability progression: alemtuzumab 24 mg (mean difference=-0.91 (95% CI:- 1.48; -0.4), alemtuzumab 12 mg (-0.6 (-1.02; -0.24)), interferon beta-1b 250 mcg every other day (-0.58 (-0.94; -0.22)), and interferon beta-1a 44 mcg three times a week (-0.28 (-0.58; -0.02).
- When comparing results obtained through “network meta-analysis approach” and “pairwise comparison method”, we found a difference in the magnitude and statistical significance of the effect for the comparison interferon beta-1a 30 mcg versus placebo. The mean difference in change in EDSS score was -0.59 (-0.86 to -0.32) when considering pairwise comparisons, and -0.22 (-0.48 to

|   |  |
|---|--|
|   | <p>0.02) for the network meta-analysis estimates.</p> <p>Mortality: Treatment compared to placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Results are available for nineteen treatments compared to placebo.</li> <li>• None of the examined treatments were associated with a higher risk for mortality than placebo.</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The quality of the available evidence ranged from very low to high.</li> <li>• Alemtuzumab 12 mg had the best effect on annual relapse (for medicines we had evidence of high quality).</li> <li>• Dimethyl fumarate 240 mg twice daily and fingolimod oral 0.5 mg were the most effective against disability progression (for medicines we had evidence of high quality).</li> <li>• Our results indicated that interferon beta-1a 44 mcg and peg-interferon beta-1a were associated with more withdrawal due to adverse events than placebo. The examined treatments had no effect on mortality compared to placebo.</li> <li>• Our health economic analysis, examining all multiple sclerosis treatment alternatives, indicated that alemtuzumab was more effective (in terms of quality-adjusted life-years (QALY)) and less costly than the other treatment alternatives.</li> </ul>  |
| <p><b>Fogarty E et al., 2016 [6]</b></p> <p>Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with RRMS.</p> <p>Intervention:<br/>Eleven DMTs met this criterion including interferon beta-1b (IFN β-1b) subcutaneous (SC) 250mcg, IFN β-1a SC 22 mcg and IFN β-1a SC 44mcg, IFN β-1a intramuscular (IM) 30mcg, pegylated IFN β-1a SC 125mcg, glatirameracetate 20mg, glatiramer acetate 40mg, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teriflunomide, and dimethylfumarate</p> <p>Komparator: Placebo oder oben genannten AM</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Annualised relapse rate (ARR)</b> and confirmed disability progression were selected as the most commonly reported clinical outcomes in RRMS trials. ARR is defined as the mean number of confirmed relapses per patient adjusted for the duration of follow-up.</li> <li>• <b>Disability progression</b> varied between trials, but it was commonly defined as at least 1 point increase on the Expanded Disability Status Scale (EDSS, an ambulation-centred scale from 0 to 10), or a 0.5 point increase if the baseline EDSS was <math>\geq 5.5</math>, confirmed during two subsequent neurological examinations separated by an interval of at least three to six months free of relapses (Kurtzke,1983).</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): März 2016</p> |



|  |   |
|--|---|
|  | <p>Anzahl eingeschlossene Studien: 28 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:<br/>Cochrane Collaboration's Risk of bias tool.</p>   |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The systematic search identified 6086 potentially relevant publications, of which 28 trials met the inclusion criteria. Trials were published between 1993 and 2014, were of 1.75 years mean duration and comprised a total of 17,040 patients.</li> <li>• The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%). High risk of bias was predominantly due to the single-blind nature of many trials. All but one study employed outcome-assessor blinding but participants were not blinded to treatment allocation in a further 12 RCTs. Incomplete outcome data due to loss to follow-up or imbalance in discontinuations across treatment groups was identified in three studies with high attrition bias identified in one study. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Some studies, while specifying RRMS as an inclusion criterion, also recruited a small number of patients with progressive disease. In these cases, studies which included &gt;10% progressive patients were excluded.</li> <li>• Greater variation was observed in the mean number of relapses in the previous two years (1.7–3.5), mean duration of disease prior to recruitment (1.2–10.5 years), and in the proportion of patients who had received prior treatment with a DMT (0–100%).</li> </ul> </li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The magnitude of ARR reduction varied between 15–36% for all IFN <math>\beta</math> products, glatiramer acetate and teriflunomide, and from 50 to 69% for alemtuzumab, dimethylfumarate, fingolimod and natalizumab.</li> <li>• The risk of disability progression confirmed after three months was reduced by 19–28% with IFN <math>\beta</math> products, glatiramer acetate, fingolimod and teriflunomide, by 38–45% for pegylated IFN <math>\beta</math>, dimethylfumarate and natalizumab and by 68% with alemtuzumab. Superiority over placebo was less certain for IFN <math>\beta</math>_1a 30mcg, IFN <math>\beta</math>_1a 22mcg, IFN <math>\beta</math>_1b 250mcg and glatiramer acetate 20mg compared with other therapies.</li> <li>• Ranking of treatments was affected by the definition of disability progression largely due to the conflicting results of IFN <math>\beta</math>_1b 250mcg, ranking as the most efficacious treatment for disability progression confirmed after six months (92%) and as the least efficacious for disability progression confirmed after three months (30%).</li> <li>• Alemtuzumab and natalizumab both scored relatively highly for disability progression confirmed after six months. Notable variation in ranking across outcomes was observed for fingolimod (81% for ARR, 39–46% for the disability progression outcomes).</li> </ul> |





#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Compared with placebo, clear reductions in ARR with disease-modifying therapies were accompanied by more uncertain changes in disability progression. The magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs. While natalizumab and alemtuzumab demonstrated consistently high ranking across outcomes, with older interferon-beta and glatiramer acetate products ranking lowest, variation in disability progression definitions lead to variation in the relative ranking of treatments. Rigorously conducted comparative studies are required to fully evaluate the comparative treatment effects of disease modifying therapies for RRMS.

## Leitlinien

| <p><b>AIAQS, 2012 [1]</b></p> <p>Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>TREATMENT OF PATIENTS WITH CONFIRMED MS</p> <p>In patients with confirmed MS, what is the effect of disease-modifying drugs?</p> <p>(The Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) is a founding member of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), a corporate member of the Health Technology Assessment International (HTAi), a member of the Guidelines International Network (G-I-N) and the CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP)</p>  |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |
|--|--|-----------------|--|---------------|--|-------------|---|-------------|--|---------------|
|  | <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>The guideline working group has been structured as a steering committee with a coordinating team, multidisciplinary clinical team, technical team and external reviewers.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suchzeitraum: August 2011 (fortnightly literature alerts were activated between July and September, 2012)</li> <li>- Search for systematic reviews (SR), including randomised controlled trials (RCT), parallel clinical trials, open-label extension studies of RCTs and observational studies, available guidelines</li> <li>- No language restrictions</li> <li>- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions criteria were applied for the RCTs and observational studies + AMSTAR instrument for SR</li> </ul> <p>LoR: GRADE</p> <p>GoR: GRADE</p> <p>The recommendation categories suggested by GRADE are: strongly in favour ("We recommend doing"), weakly in favour ("We suggest to do"), weakly against ("We suggest NOT to do") and strongly against ("We recommend NOT to do").</p>  |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |
|  | <p>3. Empfehlungen</p> <p style="color: #0070C0;">Treatment of patients with confirmed MS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0070C0; color: white;"> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 5px;">Interferon beta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #D9E1F2; padding: 5px;"><b>Strong</b></td> <td style="padding: 5px;">In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to reduce the frequency of these attacks.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #D9E1F2; padding: 5px;"><b>Weak</b></td> <td style="padding: 5px;">In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to slow down disability progression.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #D9E1F2; padding: 5px;"><b>Weak</b></td> <td style="padding: 5px;">In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #D9E1F2; padding: 5px;"><b>Strong</b></td> <td style="padding: 5px;">Treatment with interferon beta (1a or 1b) is NOT recommended in patients with primary-progressive MS.</td> </tr> </tbody> </table> | Interferon beta |  | <b>Strong</b> | In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to reduce the frequency of these attacks. | <b>Weak</b> | In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to slow down disability progression. | <b>Weak</b> | In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale. | <b>Strong</b> |
| Interferon beta  |  |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |
| <b>Strong</b>  | In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to reduce the frequency of these attacks.   |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |
| <b>Weak</b>  | In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to slow down disability progression.  |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |
| <b>Weak</b>  | In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale.   |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |
| <b>Strong</b>  | Treatment with interferon beta (1a or 1b) is NOT recommended in patients with primary-progressive MS.  |                 |  |               |  |             |   |             |  |               |

### Glatiramer acetate

|               |  |
|---------------|--|
| <b>Strong</b> | In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with relapses, treatment with glatiramer acetate is recommended to reduce the frequency these attacks. |
| <b>Weak</b>   | In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with glatiramer acetate is recommended to slow down disability progression.    |
| <b>Strong</b> | Treatment with glatiramer acetate is NOT recommended in patients with primary-progressive MS.  |

### Natalizumab

|               |  |
|---------------|--|
| <b>Strong</b> | In patients with active relapsing-remitting MS that does not respond to interferon beta or glatiramer acetate, and in patients with aggressive relapsing-remitting forms of MS with no prior disease-modifying treatment, treatment with natalizumab is recommended to reduce the fre- |
|---------------|--|

### Fingolimod

|               |  |
|---------------|--|
| <b>Strong</b> | In patients with relapsing-remitting MS that does not respond to interferon beta or glatiramer acetate, and in patients with aggressive relapsing-remitting forms of MS with no prior disease-modifying treatment, treatment with fingolimod is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression, provided the current indications established by health authorities are met. |
| ✓             | Due to eventual heart rhythm involvement, the monitoring guidelines established by the European Medicines Agency must be followed after administration of the first dose of fingolimod.  |

### Mitoxantrone

|               |   |
|---------------|---|
| <b>Strong</b> | Treatment with mitoxantrone is recommended for patients with aggressive relapsing-remitting MS or secondary-progressive MS with attacks that do not respond to appropriate medical therapy and show signs of active inflammation.     |
| ✓             | Mitoxantrone must be administered in patients with a minimum ventricular ejection fraction of 50% and ultrasound monitoring of left ventricular function is required during treatment and subsequently for a period of several years. |
| ✓             | Patients treated with mitoxantrone must undergo periodic haematological controls during treatment and subsequently for a period of several years.   |

### Azathioprine

|             |   |
|-------------|---|
| <b>Weak</b> | In patients with relapsing-remitting MS and certain clinical characteristics (for instance, associated systemic disease or neuromyelitis optica spectrum) treatment with azathioprine should be considered. |
|-------------|---|

### Interferon beta

Studies included into analysis: INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998 and PRISMS4 2001 INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998

### Auswahl Referenzen

Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002002.

90. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. Neurology. 2001;56(12):1628-36.

Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci.* 2011;302(1-2):96-105.

Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2002;59(10):1507-17.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):889-97.

Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology.* 2001;56(11):1496-504.

Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(5):706-10.

Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* 2002;59(5):679-87.

Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology.* 2001;56(11):1505-13.

Kaposs L, European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet.* 1998;352(9139): 1491-7.

#### Glatiramataacetat

##### Auswahl Referenzen:

La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD004678

Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler.* 2003;9(4):349-55.

Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, Ladkani D, Kadosh S, Shifroni G. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology.* 2002;59(8):1284-6.

Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler.* 2010;16(3):342-50.

Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011;69(1):75-82.

Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903-14.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):889-97.

Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology.* 2011;76(14):1222-8.

## Natalizumab

### Auswahl Referenzen

Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science*. 2010;6(2):236-44.

Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007621.

Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;71(10):766-73.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.

Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, García-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-80.

## Fingolimod

### Auswahl Referenzen

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.

Leyboldt F, Munchau A, Moeller F, Bester M, Gerloff C, Heesen C. Hemorrhaging focal encephalitis under fingolimod (FTY720) treatment: a case report. *Neurology*. 2009;72(11):1022-4.

Schwarz A, Korporal M, Hosch W, Max R, Wildemann B. Critical vasospasm during fingolimod (FTY720) treatment in a patient with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):2022-4.

Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL, Bassetti M. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. *Neurology*. 2011;76(11):1023-4.

New drug evaluation. Fingolimod [monografía en Internet]. London (United Kingdom): Greater Manchester. Medicines Management Group; 2011 [consultado octubre de 2011]. Disponible en: [http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMM/Groups/Publications/GM\\_NDE/GM\\_NDE\\_38\\_Fingolimod.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMM/Groups/Publications/GM_NDE/GM_NDE_38_Fingolimod.pdf).

## Mitoxantrone

### Auswahl Referenzen

Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002127.

Costa V, McGregor M, Brophy J. The use of mitoxantrone in the treatment of patients with multiple sclerosis: report update. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (Muhc). Report # 24; 2006.

Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The

efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(18):1463-70.

Edan G, Comi G, Le PE, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1344-50.

Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Mult Scler*. 2005;11(3):296-301.

Le PE, Leray E, Edan G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler*. 2011;17(7):867-75.

Gonsette RE. A comparison of the benefits of mitoxantrone and other recent therapeutic approaches in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(4):747-65.

Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*. 2011;77(21):1887-95.

Cocco E, Sardu C, Gallo P, Capra R, Amato MP, Trojano M, et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler*. 2008;14(9):1225-33.

## Azathioprin

### Auswahl Referenzen

Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochran Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003982.

Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol*. 2007;254(12):1723-8.

Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med*. 1985;78(1A):44-9.

Lhermitte F, Marteau R, Rouillet E, De SH, Loridan M. Traitement prolongé de sclérose en plaques par l'azathioprine à doses moyennes. Bilan de quinze années d'expérience. *Rev Neurol (Paris)*. 1984;140(10):553-8.

Confavreux C, Saddier P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. 1996;46(6):1607-12.

Knipp S, Hildebrandt B, Richter J, Haas R, Germing U, Gattermann N. Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. *Haematologica*. 2005;90(5): 691-3.

Putzki N, Knipp S, Ramczykowski T, Vago S, Germing U, Diener HC, et al. Secondary myelodysplastic syndrome following long-term treatment with azathioprine in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12(3):363-6.

Willerding-Mollmann S, Wilkens L, Schlegelberger B, Kaiser U. [Azathioprine-associated myelodysplastic syndrome with cytogenetic aberrations]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(22):1246-8.

Rubio-Terres C, Domínguez-Gil HA. Análisis coste-utilidad del tratamiento de esclerosis múltiple remitente-residivante con azatioprina o interferón beta en España. *Rev Neurol*. 2005;40(12):705-10.

## 4. FB Med Anmerkungen

Starke Heterogenität in den Studien zu Interferon beta und Glatirameracetat beschrieben. Ein Großteil der Studien wurde vor 2000 (Interferon beta) durchgeführt.

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
|  | Alemtuzumab wurde nicht untersucht. |
|--|-------------------------------------|

### Ergänzende Dokumente

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012 [4]</b></p> <p>Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (S2e). Stand: 12.04.2012 (mit redaktioneller Überarbeitung aus 08/2014), gültig bis 29.09.2017</p> | <p><b>1.2 Ziele der Leitlinie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimierung der Behandlung von Schüben und Symptomen der MS sowie der verlaufsmodifizierenden Sekundärprophylaxe</li> <li>• evidenzbasierte Leitlinie</li> <li>• Fortentwicklung der „Leitlinie der DGN 2008“ (Gold und Hartung 2008) und „Europäische MSTKG Empfehlungen“ (MSTKG 2008)</li> <li>• bezieht sich auf die modernen Therapieoptionen, genauso wie auf die Behandlung von MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft</li> <li>• Sicherheitsrisiken moderner MS-Therapien kritisch darstellen</li> </ul> <p><b>1.3 Patientenzielgruppe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS</li> </ul> <p><b>1.4 Versorgungsbereich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für alle Bereiche der MS-Versorgung (ambulant, §116 Versorgung, tagesklinisch, stationär)</li> <li>• Frühdiagnose, Immuntherapie, symptomatische Therapie</li> </ul> <p><b>1.5 Adressaten der Leitlinie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologen, Nervenärzte (ambulanter Sektor, Klinikbereich, Rehabilitationseinrichtungen)</li> </ul>   |
|   | <p><b>7. Methodik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• evidenzbasierte Leitlinie</li> <li>• kein formaler Prozess zur Formulierung/Graduierung der Empfehlungen</li> </ul> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Recherchen zu folgenden Themen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate</li> <li>2. Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat</li> <li>3. Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab</li> <li>4. Unselektive Immunsuppressiva (Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat)</li> <li>5. Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper (Rituximab und weitere anti-B Zellantikörper, Alemtuzumab, Daclizumab)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>Suchzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu 1: bis 10.07.2011</li> <li>• Zu 2: Bis 31.07.2011</li> <li>• Zu 3: Fingolimod bis 28.06.2011, Natalizumab bis 30.10.2011</li> <li>• Zu 4: Azathioprin bis 30.04.2011</li> <li>• Zu 5: Bis 30.04.2011</li> <li>• Einschluß von deutschen und englischer Literatur</li> </ul> <p><b>Kommentar FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Fleißdiagramme zu den Literatursuchprozessen</li> <li>• Bewertung der externen Evidenz unklar, keine Angabe von LoE</li> <li>• Angaben zu (Patienten)relevanten Endpunkten fehlen</li> </ul> |



|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazit/Empfehlungen im Text nicht hervorgehoben</li> <li>• scheinbar im Clinical Pathway mit Angabe zu GoR zusammengefasst (keine Erläuterung vorhanden)</li> </ul>   |
|  | <p>Relevante Inhalte (Hintergrundtexte):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte, große Vergleichsstudien von Beta-Interferonen und Glatirameracetat bei schubförmiger MS liegen vor.</li> <li>• Sowohl im Vergleich von IFN-β1b (250 µg vs. 500 µg) vs. 20 mg Glatirameracetat (BEYOND) als auch bei der Head-to-Head- Studie REGARD mit IFN-β1a 3 × 44 µg s.c. vs. 20 mg Glatirameracetat s.c. ergaben sich im primären Studienendpunkt (Zeitraum bis zum Auftreten des nächsten Schubes) keine Unterschiede (Mikol et al. 2008, O'Connor et al. 2009).</li> <li>• Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke 0.</li> <li>• Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten spezifischer auf das jeweils andere Basistherapeutikum reagieren.</li> <li>• Hierzu wären belastbare Prädiktoren und sog. Surrogatmarker des Therapieansprechens sinnvoll.</li> <li>• Bei leichten Schüben kann man eine solche Umstellung innerhalb der Basistherapie erwägen, bevor man eine Therapieeskalation durchführt.</li> <li>• In der bislang einzigen publizierten kontrollierten Studie waren 334 RRMS-Patienten eingeschlossen, die über 3 Jahre 1:1:1 randomisiert entweder IFN-β (44 mg IFN-β 1a s.c., 3 × wöchentlich), 12 mg oder 24 mg Alemtuzumab (jeweils über 5 Tage, d.h. kumulative Dosis 60 mg/Jahr oder 120 mg/Jahr) erhielten (CAMMS223-Trial-Investigators 2008).</li> <li>• In den primären Endpunkten ("time to sustained accumulation of disability and the rate of relapse" – Anm.d.Red. in der Leitlinie nicht beschrieben) war Alemtuzumab der IFN-β-Therapie deutlich überlegen.</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Alemtuzumab-Dosierungen verzeichnet. Alemtuzumab reduzierte die Schubrate um 74 % und die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression um 71 % im Vergleich zu IFN-β (Coles et al. 2011).</li> <li>• Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 3 Patienten unter Alemtuzumab eine Immunthrombozytopenie entwickelten, wobei ein Fall fatal verlief.</li> </ul> <p>Relevante Inhalte (Clinical Pathway – Verlaufsmodifizierende Therapie: Schubförmige Verlaufsform):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat ® (A)</li> </ul> </li> <li>• Bei anderen Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder Ablehnung regelmäßiger Injektion: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin</li> <li>• Intravenöse Immunglobuline nach Genehmigung in Ausnahmen, v.a. peripartal</li> </ul> </li> <li>• Bei rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender MS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärtherapie mit Fingolimod oder Natalizumab (Ausnahmeindikation, obwohl offiziell zugelassen)</li> </ul> </li> <li>• Bei schweren lokalen Nebenwirkungen an der Haut nach Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umstellung auf i.m. Präparat (0)</li> <li>• Weitere Möglichkeiten (0): Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod</li> </ul> </li> <li>• Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung neutralisierender Antikörper, wenn 2x hochpositiv →Wechsel des Therapiekonzepts (A)</li> </ul> </li> </ul> |

- Umstellung auf Fingolimod oder Natalizumab (falls nicht schon als Primärtherapie) (B)

#### Ergänzungen 2014:

- Durch die Zulassung von zwei oralen Immuntherapeutika und einem monoklonalen Antikörper sind für die Basis- und Eskalationstherapie bzw. als Medikamente der 1., 2. und 3. Wahl bei der MS deutlich mehr Optionen vorhanden. Mit Ausnahme von Alemtuzumab liegen für die neu eingeführten Medikamente keine wissenschaftlich belastbaren direkt vergleichenden („head-to-head“) Daten zur Wirksamkeit im Vergleich mit etablierten Immuntherapeutika vor. Entweder waren die Vergleichsgruppen nicht ausreichend groß für statistische Vergleiche oder das Studiendesign war nicht doppelt geblendet.
- Im neu gestalteten Stufenschema der MS Therapie unterscheiden wir nun zwischen milden/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen der MS. Dies trägt den regulatorischen Entscheidungen Rechnung, die schon frühzeitig die Einstellung auf oder Umstellung von Basistherapien auf aktive Immuntherapeutika ermöglichen.
- Teriflunomid ist ein orales Basistherapeutikum, dessen Vorläufersubstanz Leflunomid bereits lange für die Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt wird. Vorteile sind hohe Adhärenz, gute Verträglichkeit sowie das relativ robuste Wissen um das Sicherheitsprofil. Nachteilig sind die lange enterohepatische Rezirkulation, reversible Haarwachstumsstörungen sowie potentielle Teratogenität.
- Dimethylfumarat ist ebenfalls ein orales Basistherapeutikum, mit dessen Vorläufer gute Daten zur Langzeitsicherheit bei der Psoriasis vorliegen. Bei Therapiebeginn stellen sich häufig gastrointestinale Unverträglichkeit und Flush-Phänomene ein. Auch bei Langzeitgabe sollten regelmäßige Kontrollen des Differentialblutbilds erfolgen um opportunistische Infektionen zu vermeiden.
- Mit Alemtuzumab wird ein hochaktiver monoklonaler Antikörper für die Therapie der aktiven MS eingeführt. Seine Bedeutung liegt bei Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. primär hochaktiv sind. Das ursprünglich bei T-Zelllymphomen eingesetzte Alemtuzumab führt zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Elimination von T- und B-Zellanteilen des Immunsystems. Vorteile sind Behandlungszyklen mit 5 bzw. 3 Infusionen im 1. bzw. 2. Jahr und ggf. im 3. Jahr und eine bei vielen Patienten sehr nachhaltige Wirkung auf die MS-Aktivität. Nachteile sind leichte Erhöhung der Infektneigung in den Monaten nach Infusion, die Entwicklung sekundärer, B-zellvermittelter Autoimmunitätsphänomene oder auch –krankheiten (Bildung von Autoantikörpern, ITP sowie Glomerulonephritis). Dies erfordert 48-monatige Labor- und Urinkontrollen im 4-Wochen-Zyklus nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab.
- Alemtuzumab ist im Vergleich zu hochdosiertem Interferon-beta (Rebif®) getestet worden und in den meisten Endpunkten dieser Substanz signifikant überlegen. Die amerikanische FDA kritisierte als Einschränkung im Studiendesign, dass Patienten ihre Zuordnung zur Therapiegruppe potentiell vorab erfahren konnten, und damit die Einführung eines möglichen Bias während des Studienverlaufs.

Abbildung 1: Stufentherapie der Multiplen Sklerose

| Indikation                      | CIS <sup>1</sup>            |   | RRMS <sup>1</sup>  |  |  | SPMS <sup>1</sup>  |  |
|---------------------------------|-----------------------------|---|--|--|--|--|--|
|                                 | (Hoch-)aktive Verlaufsform  |   | 1. Wahl  | 2. Wahl  | 3. Wahl  | mit aufgesetzten Schüben   | ohne aufgesetzte Schübe  |
| Verlaufsmodifizierende Therapie |                             |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alemtuzumab</li> <li>- Fingolimod</li> <li>- Natalizumab</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitoxantron</li> <li>- Cyclophosphamid<sup>4</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Experimentelle Verfahren</li> </ul> |  |  |
|                                 | Milde/moderate Verlaufsform | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glatirameracetat</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1a im</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1a sc</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1b sc</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dimethylfumarat</li> <li>- Glatirameracetat</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1a im</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1a sc</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1b sc</li> <li>- PEG-IFN-<math>\beta</math> 1a sc</li> <li>- Teriflunomid</li> <li>- Azathioprin<sup>2</sup></li> <li>- 2MG<sup>3</sup></li> </ul> |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1a sc</li> <li>- Interferon <math>\beta</math> 1b sc</li> <li>- Mitoxantron</li> <li>- Cyclophosphamid<sup>4</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitoxantron</li> <li>- Cyclophosphamid<sup>4</sup></li> </ul> |
| Schub-therapie                  |                             |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmaseparation</li> </ul>   |  |  |  |  |
|                                 |                             |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Methylprednisolon</li> </ul>  |  |  |  |  |

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

<sup>1</sup> Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

<sup>2</sup> zugelassen wenn Interferon- $\beta$  nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

<sup>3</sup> Einsatz nur postbaral im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

<sup>4</sup> zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunzinkerheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Kommentar FB Med:

Da es in der Leitlinie um die Behandlungssituation in Deutschland geht, wurde diese in die Evidenzsynopse aufgenommen, obwohl es sich um nicht um eine S3-Leitlinie handelt.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 11.10.2016

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees   |
| 2 | (multiple next scleros*) or ms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  |
| 3 | relapse* or relapsing or (secondary next progressive) or (chronic next progressive):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 4 | #2 and #3   |
| 5 | #1 or #4  |
| 6 | #1 or #4<br>Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments                     |

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.10.2016**

| #  | Suchfrage   |
|----|---|
| 1  | multiple sclerosis[MeSH Terms]  |
| 2  | (multiple scleros*[Title/Abstract]) OR ms[Title/Abstract]   |
| 3  | ((relapse*[Title/Abstract]) OR relapsing[Title/Abstract]) OR secondary progressive[Title/Abstract] OR chronic progressive[Title/Abstract]   |
| 4  | (#2) AND #3   |
| 5  | (#1) OR #4  |
| 6  | (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])   |
| 7  | (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))) |
| 8  | (#6) OR #7  |
| 9  | (#5) AND #8   |
| 10 | (#9) AND ("2011/10/01"[PDAT] : "2016/10/11"[PDAT])  |
| 11 | (#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]  |

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.10.2016**

| # | Suchfrage                         |
|---|-----------------------------------|
| 1 | Multiple Sclerosis[MeSH Terms]    |
| 2 | multiple scleros*[Title/Abstract] |
| 3 | (#1) OR #2                        |

|   |   |
|---|---|
| 4 | (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title] |
| 5 | (#3) AND #4   |
| 6 | (#5) AND ("2011/10/01"[PDAT] : "2016/10/11"[PDAT])  |

## Literatur:

1. **Agencia d'Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut (AIAQS), Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group.** Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis [online]. Barcelona (ESP): AIAQS; 2012. [Zugriff: 12.10.2016]. URL: [https://www.cem-cat.org/wp-content/uploads/2015/07/Clinical\\_practice\\_guideline\\_on\\_the\\_management\\_of\\_people\\_with\\_multiple\\_sclerosis.pdf](https://www.cem-cat.org/wp-content/uploads/2015/07/Clinical_practice_guideline_on_the_management_of_people_with_multiple_sclerosis.pdf).
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. Updated 03.2014. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 31.10.2016]. (Therapeutic Review; Band 1, 2B). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf).
3. **Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M.** Medicines used for multiple sclerosis – a health technology assessment [online]. Oslo (NOR): Norwegian Institute of Public Health; 2016. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [www.kunnskapssenteret.no/en/publications/attachment/247849?ts=15350e4b4ec&download=false](http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/attachment/247849?ts=15350e4b4ec&download=false).
4. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Nr. 030/050. 22.08.2014 (in Überarbeitung, gültig bis 29.09.2017). Berlin (GER): DGN; 2012. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-08\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf).
5. **Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al.** Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6):Cd008933. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/abstract>.
6. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab, vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15\\_AM-RL-IV\\_TH-Ergaenzung\\_Alemtuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Dimethylfumarat, vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat\\_2014-05-01-D-100\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet), vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2016-05-19\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_2016-05-19-D-100\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_2016-05-19-D-100_BAnz.pdf).

[ba.de/downloads/39-261-2578/2016-05-19\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_nAWG\\_D-198\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2578/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_BAnz.pdf).

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teriflunomid, vom 20. März 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV: Therapiehinweis zu Natalizumab, vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung), vom 7. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2445/2016-01-07\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat-Aenderung\\_2014-05-01-D-100\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2445/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf).
13. **He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al.** Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(3):Cd009882. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009882.pub3/abstract>.
14. **Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al.** Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014;30(4):613-627.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dimethylfumarat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 30.07.2014. [Zugriff: 11.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 231). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-14\\_Dimethylfumarat\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-14_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dimethylfumarat (Addendum zum Auftrag A14-14); Addendum; Auftrag A14-33 [online]. Köln (GER): IQWiG; 25.09.2014. [Zugriff: 11.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 244). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-33\\_Addendum-zum-Auftrag-A14-14\\_Dimethylfumarat.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-33_Addendum-zum-Auftrag-A14-14_Dimethylfumarat.pdf).
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 29.06.2015. [Zugriff: 11.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 313). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-12\\_Fingolimod\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-12_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (Addendum zum Auftrag A15-48); Addendum; Auftrag A16-19; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.05.2016. [Zugriff: 11.10.2016]. (IQWiG-Berichte;

- Band 387). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-19\\_Fingolimod\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-48\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-19_Fingolimod_Addendum-zum-Auftrag-A15-48_V1-1.pdf).
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-48 [online]. Köln (GER): IQWiG; 26.02.2016. [Zugriff: 11.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 368). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-48\\_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-48_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-38 [online]. Köln (GER): IQWiG; 20.12.2013. [Zugriff: 11.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 202). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-38\\_Teriflunomid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  21. **Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A.** The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol* 2014;12(3):256-268.
  22. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(7):Cd009333. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009333.pub2/abstract>.
  23. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009371.pub2/abstract>.
  24. **La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, et al.** Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2012(1):Cd005181. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005181.pub3/abstract>.
  25. **Liu J, Wang L-N, Zhan S, Xia Y.** Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(12):Cd008127. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008127.pub4/abstract>.
  26. **Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G.** Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(5):Cd002127. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002127.pub3/abstract>.
  27. **Mendes D, Alves C, Batel-Marques F.** Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2016;30(10):909-929.
  28. **Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, et al.** Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2011(10):Cd007621. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007621.pub2/abstract>.



29. **Riera R, Porfírio GJ, Torloni MR.** Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011203. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011203.pub2/abstract>.
30. **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al.** A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. PLoS One 2015;10(6):e0127960.
31. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(9):Cd011381. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011381.pub2/abstract>.
32. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(4):Cd011076. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011076.pub2/abstract>.

# Anhang

Figure 14. Study limitations distribution for each network estimate for pairwise comparisons versus placebo on relapses over 12 and 24 months and disability worsening over 24 months outcomes. Calculations are based on the contributions of direct evidence to the network estimates and the overall risks of bias considering our predefined criteria (allocation concealment, blinding of outcome assessor, and incomplete outcome data) within studies contributing to the direct evidence. The colours represent risk (green, low; yellow, moderate; red, high). The direct comparisons against placebo are described in the vertical axis.

