

Ocrelizumab

Beschluss vom: 2. August 2018
In Kraft getreten am: 2. August 2018
BAnz AT 05.09.2018 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i.d.R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

- 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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

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

							< 0,001 ^d
≥ 40 Jahre	166	k. A.	0,17 [0,12; 0,23]	168	k. A.	0,24 [0,18; 0,32]	0,69 [0,45; 1,08]; 0,101 ^d

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

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

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

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N ^k	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE)	N ^k	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW ^l (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^l
SF-36 körperliche Schmerzen ^m							
OPERA I	283	69,09 (25,84)	0,59 (1,59)	253	70,11 (26,95)	-4,59 (1,69)	5,18 [1,45; 8,91]; 0,007
OPERA II	254	70,13 (27,10)	-1,34 (1,61)	237	65,91 (26,28)	-3,42 (1,69)	2,08 [-1,60; 5,77]; 0,267
Gesamt							3,72 [1,10; 6,35]; 0,006 ^e
SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^m							
OPERA I	283	55,30 (20,07)	-0,37 (1,25)	253	55,37 (20,73)	0,00 (1,34)	-0,37 [-3,34; 2,60]; 0,805
OPERA II	254	54,95 (21,52)	2,53 (1,25)	237	52,61 (19,98)	0,13 (1,30)	2,40 [-0,46; 5,25]; 0,100
Gesamt							0,99 [-1,08; 3,05]; 0,349 ^e
SF-36 MCS ^m							
OPERA I	283	43,02 (12,22)	1,56 (0,69)	253	44,07 (11,88)	1,33 (0,73)	0,23 [-1,41; 1,86]; 0,783
OPERA II	254	44,70 (11,46)	1,20 (0,73)	237	44,00 (11,43)	0,98 (0,76)	0,22 [-1,45; 1,89]; 0,795
Gesamt							0,23 [-0,93; 1,40]; 0,697 ^e
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)		N	Patienten mit Ereignis n1 (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^s
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (ohne Imputation ^l)							
OPERA I	283	58 (20,5)		253	56 (22,1)		0,93 [0,67; 1,28]; 0,651
OPERA II	254	61 (24,0)		237	56 (23,6)		1,02 [0,74; 1,39]; 0,917
Gesamt							0,97 [0,78; 1,22]; 0,815 ^e
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte (mit Imputation ^u)							
OPERA I	330	58 (17,6)		317	56 (17,7)		0,99 [0,71; 1,39];

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe Alter	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs					
OPERA I	345	269 (78,0)	334	271 (81,1)	–
OPERA II	342	295 (86,3)	356	305 (85,7)	–
SUEs					
OPERA I	345	23 (6,7)	334	22 (6,6)	1,01 [0,58; 1,78]; 0,967 ^w
< 40 Jahre	205	8 (3,9)	196	14 (7,1)	0,55 [0,23; 1,27] 0,162 ^w
≥ 40 Jahre	140	15 (10,7)	138	8 (5,8)	1,85 [0,81; 4,22] 0,145 ^w
OPERA II	342	24 (7,0)	356	31 (8,7)	0,81 [0,48; 1,34]; 0,409 ^w
< 40 Jahre	213	9 (4,2)	209	16 (7,7)	0,55 [0,25; 1,22] 0,142 ^w
≥ 40 Jahre	129	15 (11,6)	147	15 (10,2)	1,14 [0,58; 2,24] 0,705 ^w
Gesamt					0,89 [0,61; 1,30]; 0,557 ^e
Gesamt				Interaktion ^f :	p-Wert = 0,018
< 40 Jahre					0,55 [0,31; 0,98] 0,043 ^e
≥ 40 Jahre					1,39 [0,83; 2,33] 0,210 ^e
Abbruch wegen UEs					
OPERA I	345	10 (2,9)	334	20 (6,0)	0,48 [0,23; 1,02]; 0,056 ^w
OPERA II	342	15 (4,4)	356	23 (6,5)	0,68 [0,36; 1,28]; 0,231 ^w
Gesamt					0,59 [0,36; 0,95]; 0,030 ^e

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

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

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

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

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

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

Studie ORATORIO: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC²

Endpunktkategorie Endpunkt	Ocrelizumab + BSC		Placebo + BSC		Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Mortalität							
Gesamtmortalität (27. Juli 2015)	486	4 (0,8)	239	1 (0,4)	POR: 1,80 [0,28; 11,70] ^a ; 0,618 ^b		
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab + BSC		Placebo + BSC		Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n1 (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n1 (%)	HR [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^d		
Morbidität							
Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert) nach 24 Wochen							
Ersetzungsstrategie 1 ^e	487	n. e. 128 (26,3)	244	n. e. 71 (29,1)	0,82 [0,62; 1,10]; 0,188		
Ersetzungsstrategie 2 ^f	487	n. e. 144 (29,6)	244	n. e. 87 (35,7)	0,75 [0,58; 0,98]; 0,037		
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab + BSC			Placebo + BSC		Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC	
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 120 MW (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 120 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^h	383	0,00 (0,73)	-0,13 (0,04)	170	0,02 (0,67)	-0,21 (0,06)	0,09 [-0,05; 0,22]; 0,217 ⁱ
Timed 25-Foot Walk ^{k,l}	397	-	1,31 [1,20; 1,42] ^m	174	-	1,39 [1,24; 1,56] ^m	0,94 [0,84; 1,05] k. A. ⁿ
9-Hole Peg Test ^{k,l}	400	-	1,04 [1,01; 1,07] ^m	172	-	1,08 [1,04; 1,13] ^m	0,96 [0,92; 1,00] k. A. ⁿ
PASAT ^h	386	40,84 (13,92)	4,74 (0,49)	172	40,07 (14,06)	4,72 (0,66)	0,02 [-1,45; 1,49] 0,979 ⁱ
Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS):				keine verwertbaren Daten ^o			

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS):		keine verwertbaren Daten ^o			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36:		keine verwertbaren Daten ^o			
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocrelizumab + BSC		Placebo + BSC		Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)	N	Patienten mit Ereignis n1 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs	486	462 (95,1)	239	215 (90,0)	–
SUEs	486	99 (20,4)	239	53 (22,2)	0,92 [0,68; 1,23]; 0,618 ^p
Abbruch wegen UEs	486	20 (4,1)	239	8 (3,3)	1,23 [0,55; 2,75]; 0,735 ^p
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	486	194 (39,9)	239	61 (25,5)	1,56 [1,23; 1,99]; < 0,001 ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	486	339 (69,8)	239	162 (67,8)	1,03 [0,93; 1,14] ^a ; 0,625 ^p
Depression	486	37 (7,6)	239	30 (12,6)	0,61 [0,38; 0,96]; 0,033 ^p
<p>a: Berechnung des IQWiG, asymptotisch b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) c: HR, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region und Alter d: p-Wert: Log-Rank-Test e: Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung der Behinderungsprogression fehlte, wurden am Tag des Therapieabbruchs als nicht bestätigt progredient gewertet. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird diese Ersetzungsstrategie als „ohne Imputation“ bezeichnet. f: Für Patienten, die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung einer Behinderungsprogression nach 24 Wochen hatten, wurde am Tag des Therapieabbruchs eine bestätigte EDSS-Progression imputiert. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird diese Ersetzungsstrategie als „mit Imputation“ bezeichnet. g: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. h: positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an i: Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) k: negative Veränderung zeigt eine Verbesserung an l: vermutlich ANCOVA-Analyse adjustiert bezüglich Region und EDSS zu Studienbeginn mit der adjustierten Veränderung relativ zum Ausgangswert m: vermutlich adjustierter geometrischer Mittelwert; 95 %-KI n: vermutlich Quotient der adjustierten geometrischen Mittelwerte o: Da der Anteil der in der jeweiligen relevanten Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSFC: Multiple</p>					

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

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

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

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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