

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocrelizumab (OCREVUS®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Ocrelizumab	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CDP	Confirmed Disability Progression
CES-D-Skala	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IPD	Individual Patient Data
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
NE	not evaluable (nicht bewertbar; nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar)
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
RMP	Risk Management Plan
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SF-36 MCS	Short Form 36 Health Survey Questionnaire, Mental Component Summary
SF-36 PCS	Short Form 36 Health Survey Questionnaire, Physical Component Summary
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	zentralen Nervensystem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. David Traub
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14 3883 +49 172 639 3660
Fax:	+49 7624 14 3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ocrelizumab
Handelsname:	OCREVUS
ATC-Code:	L04AA36

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ocrelizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich selektiv gegen CD20-exprimierende B-Zellen richtet. 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.

Rolle der B-Zellen für die Pathogenese der MS:

- Die von B-Zellen produzierten **autoreaktiven Antikörper** führen im zentralen Nervensystem (ZNS) zur Aktivierung von Makrophagen und natürlichen Killerzellen und damit verbundenen Gewebeschäden.
- Die **Präsentation von Autoantigenen** durch B-Zellen führt zu einer Aktivierung von T-Zellen und damit zur Verstärkung von entzündlichen Prozessen im ZNS.
- B-Zellen bewirken durch die **Produktion proinflammatorischer Zytokine** eine überschießende Immunantwort oder reduzierte Regulationsfähigkeit anderer Immunantworten.
- B-Zellen bilden **meningeale lymphoide Follikel** (Ansammlungen von B-Zellen, T-Zellen und follikulären dendritischen Zellen), die mit einer Aktivierung von Mikroglia, einer lokalen Entzündung und von neuronalem Verlust im nahegelegenen Kortex verbunden sind.

Nach Bindung an die Zelloberfläche depletiert Ocrelizumab selektiv CD20-exprimierende B-Zellen mittels Antikörper-abhängiger zellulärer Phagozytose, Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität, komplementabhängiger Zytotoxizität und Apoptose. Die Fähigkeit der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B-Zell-Rekonstitution und die vorbestehende humorale Immunität bleiben erhalten, da Stammzellen, Pro-B-Zellen und Plasmazellen kein CD20 exprimieren. Die angeborene Immunität und die Anzahl der T-Zellen werden nicht beeinträchtigt.

Die Ergebnisse der pivotalen Studien OPERA I, OPERA II und ORATORIO beweisen, dass die Depletion CD20-exprimierender B-Zellen durch Ocrelizumab den Verlauf der RMS und der frühen PPMS positiv beeinflusst.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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).</p> <p>Wortlaut 5.1</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrevus wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, double-dummy, aktiv kontrollierten klinischen Studien (WA21092 und WA21093) mit identischem Design bei Patienten mit schubförmiger MS (gemäß den McDonald-Kriterien von 2010) und nachweisbarer Krankheitsaktivität (definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung) innerhalb der letzten 2 Jahre untersucht. [...] Demographische und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen.</p> <p>Dieses Anwendungsgebiet umfasst gemäß G-BA-Beratung folgende Patientenpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheits-modifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, • RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheits-modifizierenden Therapie. 	08.01.2018	A
<p>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).</p>	08.01.2018	B

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Wortlaut 5.1</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrevus wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit primär progredienter MS (Studie WA25046) untersucht. Die Patienten befanden sich gemäß der Haupteinschlusskriterien in einem frühen Krankheitsstadium, d.h. sie waren 18 bis einschließlich 55 Jahre alt, hatten zum Zeitpunkt des Screenings einen EDSS von 3,0 bis 6,5 und eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $\leq 5,0$ beim Screening) oder von weniger als 15 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $> 5,0$ beim Screening).</p> <p>Demographische und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Kraniale MRT-Aufnahmen zeigten die für eine Entzündungsaktivität charakteristischen Läsionsmuster (Gd-aufnehmenden T1-Läsionen oder T2-Läsionen).</p>		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Ocrelizumab

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aktive schubförmige multiple Sklerose (RMS) mit den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2	RMS1: Interferon (IFN) beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat RMS2: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat)
B	Frühe primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS)	Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet RMS

Ein Beratungsgespräch (2016-B-143 RMS) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.12.2016 stattgefunden. Für das Anwendungsgebiet RMS hat der G-BA die beiden Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 festgelegt und die folgenden ZVT bestimmt:

- RMS1: IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat,
- RMS2: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Festlegung von repräsentativen und relevanten Definitionen für die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer. Die beiden für den Wirkstoff IFN beta-1a zur Verfügung stehenden Fertigarzneimittel Rebif® und Avonex® werden als gleichwertig angesehen.

Anwendungsgebiet frühe PPMS

Ein Beratungsgespräch (2015-B-164 PPMS) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.01.2016 stattgefunden. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde die folgende ZVT bestimmt:

- Best Supportive Care (BSC).

Der im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Vorgehen bezüglich der Bewertung des Zusatznutzens in den Anwendungsgebieten RMS1, RMS2 und frühe PPMS

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Krankheitsschübe (RMS1, RMS2)
- Fortschreiten der Behinderung
- Fatigue
- Depression (RMS1, RMS2)
- Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit
- Todesfälle

Die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit RMS1 basiert auf den Ergebnissen der IPD (Individual Patient Data)-Metanalyse der Gesamtstudienpopulationen von OPERA I und OPERA II. Die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit RMS2 basiert auf den Ergebnissen der IPD-Metaanalyse der Patientenpopulationen RMS2 von OPERA I und OPERA II. Die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit früher PPMS basiert auf den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation von ORATORIO.

Patientenpopulation RMS1

OCREVUS ist das erste Arzneimittel, das bei Patienten mit RMS1 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- die jährliche Schubrate deutlich reduziert,
- die Behinderungsprogression deutlich verzögert,
- den Gesundheitszustand besser erhält
- die Gesundheitsbezogene Lebensqualität besser aufrecht erhält und
- eine bessere Verträglichkeit aufweist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Hauptanalysen für die Patientenpopulation RMS1 tabellarisch beschrieben.

Endpunkt	Effektschätzer [95 KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	
Krankheitsschübe Jährliche Schubrate			
Gesamtstudienpopulation	Rate Ratio: 0,54 [0,44; 0,66] p-Wert < 0.0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	Rate Ratio: 0,58 [0,46; 0,73] p-Wert < 0.0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Fortschreiten der Behinderung Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	HR: 0,60 [0,43; 0,84] p-Wert = 0,0025	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	HR: 0,64 [0,44; 0,93] p-Wert = 0,0187	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Fatigue Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,73 [0,45; 1,17] p-Wert = 0,1853	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,73 [0,43; 1,23] p-Wert = 0,2322	Statistisch nicht signifikant	–
Depression Veränderung CES-D-Skala			
Gesamtstudienpopulation	MWD (SE): -0,68 (0,50) [95 % KI]: [-1,66; 0,30] p-Wert = 0,1749	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	MWD (SE): -0,40 (0,55) [95 % KI]: [-1,47; 0,68] p-Wert = 0,4667	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitszustand Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,85 [0,69; 1,05] p-Wert = 0,1279	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,79 [0,63; 1,00] p-Wert = 0,0456	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,81 [0,65; 1,01] p-Wert = 0,0632	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,78 [0,61; 0,99] p-Wert = 0,0443	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,94 [0,77; 1,16] p-Wert = 0,5945	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,97 [0,78; 1,22] p-Wert = 0,8149	Statistisch nicht signifikant	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit (nur Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse)			
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,58 [0,37; 0,91] p-Wert = 0,0172	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,59[0,36; 0,95] p-Wert = 0,0298	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Infusionsbedingte Reaktion			
Gesamtstudienpopulation	RR: 3,53 [2,81; 4,44] rRR: 0,28 [0,23; 0,36] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 3,61 [2,79; 4,67] rRR: 0,28 [0,21; 0,36] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Reaktionen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,04 [0,01; 0,18] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	RR: 0,05 [0,01; 0,22] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Rötungen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: <0,01 [<0,01; 0,06] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	RR: <0,01 [<0,01; 0,07] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Grippeähnliche Symptome			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,22 [0,15; 0,30] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	RR: 0,23 [0,16; 0,33] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Kopfschmerzen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,75 [0,59; 0,97] p-Wert = 0,0270	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,73 [0,56; 0,96] p-Wert = 0,0263	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Muskelschmerz/ Myalgie			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,57 [0,33; 0,98] p-Wert = 0,0406	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,46 [0,25; 0,85] p-Wert = 0,0141	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Gesamtrate Infektionen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 1,12 [1,02; 1,22] rRR: 0,90 [0,82; 0,98] p-Wert = 0,0138	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 1,09 [0,99; 1,20] p-Wert = 0,0825	Statistisch nicht signifikant	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende Infektionen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,46 [0,23; 0,93] p-Wert = 0,0308	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,39 [0,16; 0,93] p-Wert = 0,0336	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Nasopharyngitis			
Gesamtstudienpopulation	RR: 1,46 [1,13; 1,90] rRR: 0,68 [0,53; 0,89] p-Wert = 0,0041	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 1,43 [1,08; 1,89] rRR: 0,70 [0,53; 0,92] p-Wert = 0,0117	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Infektion der oberen Atemwege			
Gesamtstudienpopulation	RR: 1,44 [1,11; 1,85] rRR: 0,70 [0,54; 0,90] p-Wert = 0,0056	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 1,39 [1,04; 1,85] rRR: 0,72 [0,54; 0,96] p-Wert = 0,0245	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Gesamtausmaß des Zusatznutzens RMS1		Beträchtlich	↑↑
↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen, ↓: geringerer Nutzen			
<p>Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta 1a; rRR: reverses Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenpopulation RMS2

Ocrelizumab ist das erste Medikament, das bei Patienten mit RMS2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- die jährliche Schubrate deutlich reduziert und
- eine bessere Verträglichkeit aufweist.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Hauptanalysen für die Patientenpopulation RMS2 tabellarisch beschrieben.

Endpunkt	Effektschätzer [95 KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	
Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate			
RMS2	RR: 0,36 [0,20; 0,65] p-Wert = 0,0007	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Fortschreiten der Behinderung Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)			
RMS2	HR: 0,54 [0,23; 1,27] p-Wert = 0,1537	Statistisch nicht signifikant	–
Fatigue Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 1,25 [0,31; 5,06] p-Wert = 0,7532	Statistisch nicht signifikant	–
Depression Veränderung CES-D-Skala			
RMS2	MWD (SE): -1,54 (1,30) [95 % KI]: [-4,11; 1,02] p-Wert = 0,2371	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitszustand Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 1,28 [0,68; 2,41] p-Wert = 0,4381	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 1,15 [0,58; 2,29] p-Wert = 0,6884	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 0,72 [0,39; 1,33] p-Wert = 0,2914	Statistisch nicht signifikant	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit (nur Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse)			
Reaktionen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,58 [0,37; 0,91] p-Wert = 0,0172	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 0,61 [0,15; 2,50] p-Wert = 0,4955	Statistisch nicht signifikant	–
Infusionsbedingte Reaktion			
Gesamtstudienpopulation	RR: 3,53 [2,81; 4,44] rRR: 0,28 [0,23; 0,36] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 3,94 [2,15; 7,20] rRR: 0,25 [0,14; 0,46] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Reaktionen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,04 [0,01; 0,18] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS2	RR: < 0,01 [0,00; NE] p-Wert: 0,9999	Statistisch nicht signifikant	–
Rötungen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: < 0,01 [< 0,01; 0,06] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS2	RR: < 0,01 [0,00; NE] p-Wert: 0,9998	Statistisch nicht signifikant	–
Grippeähnliche Symptome			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,22 [0,15; 0,30] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS2	RR: 0,14 [0,04; 0,46] p-Wert = 0,0012	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Kopfschmerzen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,75 [0,59; 0,97] p-Wert = 0,0270	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 1,09 [0,54; 2,19] p-Wert = 0,8059	Statistisch nicht signifikant	–
Muskelschmerz/Myalgie			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,57 [0,33; 0,98] p-Wert = 0,0406	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 1,50 [0,37; 6,16] p-Wert = 0,5717	Statistisch nicht signifikant	–
Gesamtrate Infektionen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 1,12 [1,02; 1,22] rRR: 0,90 [0,82; 0,98] p-Wert = 0,0138	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 1,23 [1,00; 1,52] rRR: 0,81 [0,66; 1,00] p-Wert = 0,0473	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende Infektionen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,46 [0,23; 0,93] p-Wert = 0,0308	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 0,65 [0,11; 3,83] p-Wert = 0,6349	Statistisch nicht signifikant	–
Nasopharyngitis			
Gesamtstudienpopulation	RR: 1,46 [1,13; 1,90] rRR: 0,68 [0,53; 0,89] p-Wert = 0,0041	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 1,18 [0,51; 2,73] p-Wert = 0,7047	Statistisch nicht signifikant	–
Infektion der oberen Atemwege			
Gesamtstudienpopulation	RR: 1,44 [1,11; 1,85] rRR: 0,70 [0,54; 0,90] p-Wert = 0,0056	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 1,47 [0,77; 2,81] p-Wert = 0,2436	Statistisch nicht signifikant	–
Gesamtausmaß des Zusatznutzens RMS2		Beträchtlich	↑↑
↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen, ↓: geringerer Nutzen			
Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta 1a; rRR: reverses Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet frühe PPMS

OCREVUS ist das erste zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel im Anwendungsgebiet frühe PPMS. Ocrelizumab bietet eine zielgerichtete Therapie zur Verzögerung symptomatischer, funktioneller und kognitiver Einschränkungen. Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit beschrieben.

OCREVUS ist das erste Arzneimittel, das bei Patienten mit früher PPMS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- die Behinderungsprogression verzögert,
- eine bestehende Fatigue verbessert und
- eine mit Best Supportive Care vergleichbar gute Verträglichkeit besitzt.

Endpunkt	Effektschätzer [95 KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	
Fortschreiten der Behinderung			
Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)	HR: 0,75 [0,58; 0,98] p-Wert = 0,0365	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Fatigue			
Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)	RR: 1,06 [0,49; 2,30] p-Wert = 0,8819	Statistisch nicht signifikant	–
Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)	rRR: 0,30 [0,12; 0,75] p-Wert = 0,0098	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Gesundheitszustand			
Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)	RR: 0,84 [0,63; 1,12] p-Wert = 0,2385	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	RR: 0,86 [0,62; 1,21] p-Wert = 0,3968	Statistisch nicht signifikant	-
Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	RR: 0,77 [0,55; 1,08] p-Wert = 0,1348	Statistisch nicht signifikant	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit (nur Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse)			
Patienten mit UE	rRR: 0,95 [0,90; 0,99] p-Wert = 0,0213	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Infusionsbedingte Reaktionen	rRR: 0,64[0,50; 0,81] p-Wert = 0,0003	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Hämatom	RR: 0,36 [0,18; 0,71] p-Wert = 0,0031	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Depression	RR: 0,61 [0,38; 0,96] p-Wert = 0,0316	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Fatigue	RR: 0,55 [0,33; 0,94] p-Wert = 0,0279	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Infektion der oberen Atemwege	rRR: 0,54 [0,30; 0,95] p-Wert = 0,0321	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Gesamtausmaß des Zusatznutzens frühe PPMS		Mindestens Gering	↑
<p>↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen, ↓: geringerer Nutzen</p> <p>Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; rRR: reverses Relatives Risiko (Zur Erleichterung des Transfers wird das reversierte relative Risiko (rRR) dargestellt); SF-36: Short Form-36</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens
(Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	RMS mit den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2	RMS1: ja RMS2: ja
B	Frühe primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS)	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit RMS1

Ocrelizumab hat für Patienten mit RMS1 im Vergleich mit der ZVT einen Zusatznutzen für Krankheitsschübe, Fortschreiten der Behinderungsprogression, Gesundheitszustand, Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung zweier RCTs hoher Qualität mit einem Beleg eingeschätzt. Gesamthaft hat Ocrelizumab in der Patientenpopulation RMS1 den **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit RMS2

Ocrelizumab hat für Patienten mit RMS2 im Vergleich mit der ZVT einen Zusatznutzen für Krankheitsschübe und Verträglichkeit. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung zweier RCTs hoher Qualität mit einem Beleg eingeschätzt. Gesamthaft hat Ocrelizumab in der Patientenpopulation RMS2 den **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit früher PPMS

Ocrelizumab hat für Patienten mit früher PPMS einen Zusatznutzen für Behinderungsprogression, Fatigue, Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsbedingten Begleitsymptomen im Vergleich mit der ZVT. Die Ergebnissicherheit wird durch Erfüllung der Bedingungen der ICH-Richtlinien für eine RCT mit einem Beleg eingeschätzt. Gesamthaft ergibt sich für Ocrelizumab im Anwendungsgebiet frühe PPMS ein **Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

RMS

Ocrelizumab stellt für erwachsene Patienten mit schubförmiger MS (RMS), die eine aktive Erkrankung haben, eine neue Therapieoption dar. Eine aktive Erkrankung ist dabei durch klinische Befunde oder Bildgebung definiert.

PPMS

Ocrelizumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für PPMS und bietet für erwachsene Patienten mit früher PPMS, definiert durch Krankheitsdauer, Grad der Behinderung sowie Bildgebungsmerkmalen, die typisch für Entzündungsaktivität sind, eine Therapieoption.

Die Patienten der Zulassungsstudie ORATORIO befanden sich gemäß der Haupteinschlusskriterien in einem frühen Krankheitsstadium, das heißt sie waren 18 bis einschließlich 55 Jahre alt, hatten zum Zeitpunkt des Screenings einen EDSS von 3,0 bis 6,5 und eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $\leq 5,0$ beim Screening) oder von weniger als 15 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $> 5,0$ beim Screening). MRT-Aufnahmen sollten die für eine Entzündungsaktivität charakteristischen Läsionsmuster (Gd-aufnehmenden T1-Läsionen oder T2-Läsionen) zeigen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet RMS

Die Diagnose der MS wird bei den meisten Patienten in einer Phase des Lebens gestellt, die durch Studium, Erwerbstätigkeit oder auch Familienplanung bestimmt wird. Chronisch entzündliche Prozesse sind der Auslöser für Demyelinisierungen und axonale Schädigungen, welche zu einer Neurodegeneration und einem erheblichen Abbau von neuronalem Gewebe führen. Im frühen Stadium der Erkrankung verfügt das ZNS noch über Kapazitäten, den Verlust von Nervenzellen und synaptischen Verbindungen zu kompensieren. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung treten irreversible Schäden in den Vordergrund. Diese können bereits im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung, vorzeitiger Berentung und stark eingeschränkter Lebensqualität führen. Ein wichtiges Ziel der krankheitsmodifizierenden Therapie ist es deshalb, Entzündungsprozesse und die daraus resultierende Neurodegeneration bereits in einem frühen Krankheitsstadium wirksam und nachhaltig zu unterdrücken. Dieses Ziel wird mit den zur Verfügung stehenden krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln noch nicht für die wesentlichen Therapieziele einer hohen Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und moderaten Anforderungen an eine Therapieüberwachung zufriedenstellend erreicht (16–28). Daher besteht trotz vorhandener Behandlungsoptionen noch immer ein therapeutischer Bedarf für eine langfristig wirksame und gleichzeitig verträgliche krankheitsmodifizierende Therapie.

Die Ergebnisse der beiden randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien OPERA I und OPERA II zeigen, dass Ocrelizumab für alle Patienten im Anwendungsgebiet RMS (RMS1, RMS2) eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie darstellt. Das bedeutet für die Patienten die Reduktion der jährlichen Schubrate, deutliche Verzögerung der durch symptomatische, funktionelle und kognitive Einschränkungen gekennzeichneten Behinderungsprogression sowie länger erhaltende Lebensqualität bei guter Verträglichkeit.

Anwendungsgebiet frühe PPMS

Die PPMS ist im Vergleich mit schubförmiger MS durch ein schnelleres, kontinuierliches Fortschreiten der Behinderungsprogression und eine schlechtere Prognose gekennzeichnet. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose haben Patienten mit PPMS eine irreversible Behinderung und leiden unter einer Vielzahl neurologischer Symptome. Es gibt keine zugelassene Therapie, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. Die Behandlung der Patienten beschränkt sich derzeit auf medikamentöse oder nicht-medikamentöse Linderung von Symptomen. Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine krankheitsmodifizierende Therapie, welche Patienten mit PPMS frühzeitig eine effektive Behandlung zur Verzögerung der Behinderungsprogression und Erhalt der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit ermöglicht.

OCREVUS ist das erste im Anwendungsgebiet frühe PPMS zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel. Ocrelizumab verzögert die durch symptomatische, funktionelle und kognitive Einschränkungen gekennzeichnete Behinderungsprogression, kann bestehende Fatigue verbessern und den Patienten länger Unabhängigkeit, soziale Integration und eine bessere Lebensqualität ermöglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	RMS mit den Patientengruppen RMS1 und RMS2	157.487 (149.324 – 165.890)
B	Frühe PPMS	16.158 (15.825 – 16.158)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	RMS mit den Patientengruppen RMS1 und RMS2	Alle Patienten mit RMS1 und RMS2	Beträchtlich	157.487 (149.324 – 165.890)
B	Frühe PPMS	Alle Patienten mit früher PPMS	Mindestens gering	16.158 (15.825 – 16.158)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	RMS mit den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2	1. Jahr: 31.691,29 Folgejahre: 31.667,96	RMS1: 1. Jahr: 4.478.422.955,06 Folgejahre: 4.475.126.099,44 RMS2: 1. Jahr: 512.574.924,46 Folgejahre: 512.197.585,04
B	Frühe PPMS	1. Jahr: 31.691,29 Folgejahre: 31.667,96	1. Jahr: 512.067.863,82 Folgejahre: 511.690.897,68

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt in Euro
1. Jahr: 5.503.065.743,34
Folgejahre: 5.499.014.582,16

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	RMS mit den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2	RMS mit den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2	1. Jahr: 31.691,29 Folgejahre: 31.667,96	RMS1: 1. Jahr: 4.478.422.955,06 Folgejahre: 4.475.126.099,44 RMS2: 1. Jahr: 512.574.924,46 Folgejahre: 512.197.585,04
B	Frühe PPMS	Frühe PPMS	1. Jahr: 31.691,29 Folgejahre: 31.667,96	1. Jahr: 512.067.863,82 Folgejahre: 511.690.897,68

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt in Euro
1. Jahr: 5.503.065.743,34
Folgejahre: 5.499.014.582,16

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	RMS mit den Patientengruppen RMS1 und RMS2	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Clift [®])	RMS1	13.120,78	1.854.149.433,87
			RMS2		212.215.441,81
		Glatirameracetat s.c. 40 mg/ml (Copaxone [®])	RMS1	14.969,04	2.115.335.069,97
			RMS2		242.109.270,29
		IFN beta-1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	RMS1	19.720,69	2.786.809.485,72
			RMS2		318.962.428,51
		IFN beta-1a s.c. 44 µg/0,5 ml (Rebif [®])	RMS1	22.138,55	3.128.487.559,39
			RMS2		358.068.965,46
		Peg-IFN beta-1a s.c. 125 µg/0,5 ml (Plegridy [®])	RMS1	21.739,66	3.072.118.414,18
			RMS2		351.617.272,39
		IFN beta-1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon [®])	RMS1	18.483,90	2.612.034.433,41
			RMS2		298.958.665,99
		IFN beta-1b s.c. 250 µg/ml (Extavia [®])	RMS1	15.972,72	2.257.169.582,14
			RMS2		258.342.845,16
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	nur RMS2	22.142,50	358.132.819,76		
Natalizumab i.v. 300 mg (Tysabri [®])	nur RMS2	27.173,14	439.498.435,68		
Alemtuzumab i.v. 12 mg (Lemtrada [®])	nur RMS2	1. Jahr: 50.893,23 2. Jahr: 30.598,95	1. Jahr: 823.147.102,02 2. Jahr: 494.907.417,30		
B	Frühe PPMS	BSC	Frühe PPMS	Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OCREVUS ist von spezialisierten Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen und mit Zugang zu einer angemessenen medizinischen Notfallversorgung zur Behandlung schwerer Nebenwirkungen einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung

Die Initialdosis von 600 mg wird in Form von 2 getrennten Infusionen gegeben; eine erste Infusion zu 300 mg, gefolgt von einer zweiten Infusion zu 300 mg 2 Wochen später. Folgedosen von OCREVUS werden als Einmalinfusionen zu 600 mg alle 6 Monate gegeben. Die erste Folgedosis zu 600 mg sollte 6 Monate nach der ersten Infusion gegeben werden. Zwischen jeder Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

OCREVUS kann zu infusionsbedingten Reaktionen führen. Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wurden häufiger während der ersten Infusion berichtet, können jedoch auch 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Zu Symptomen der infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Maßnahmen zur Reduktion von infusionsbedingten Reaktionen sind in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben. Die Anwendung von OCREVUS muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis diese abgeklungen ist. Es wird empfohlen, vor der Arzneimittelgabe den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da Patienten in schwer immunsupprimiertem Zustand nicht behandelt werden dürfen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Da keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind, wurden hierzu auch keine formalen Studien durchgeführt. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Impfungen bei mit OCREVUS behandelten Patienten vor, jedoch war nach einer Behandlung mit OCREVUS über 2 Jahre der Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen *S. pneumoniae*, Mumps, Röteln (Rubella) und Varizellen ähnlich hoch wie zu Beginn der Behandlung. Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und OCREVUS nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Präklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 12 Monate nach der letzten Infusion eine Empfängnisverhütung anwenden. OCREVUS soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie nicht zu stillen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Kühl lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren und nicht schütteln. Den Inhalt vor Licht zu schützen. Die zubereitete Infusion sollte unmittelbar verwendet werden. OCREVUS soll von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

OCREVUS ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit.