

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocrelizumab (OCREVUS[®])

Roche Pharma AG

Modul 3B

*Erwachsene Patienten mit
früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 10.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	10
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	11
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	15
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	17
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	18
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	20
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	22
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	27
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	28
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	29
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	30
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	32
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	32
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	42
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	43
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	44
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	49
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Unsicherheitsspanne der Größe der Ocrelizumab-Zielpopulation.....	13
Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Patientenpopulation in den Jahren 2018 – 2023	14
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	16
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (Ocrelizumab und ZVT)	21
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Ocrelizumab und ZVT)	22
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Ocrelizumab und ZVT).....	22
Tabelle 3-8: Kosten Ocrelizumab und ZVT.....	24
Tabelle 3-9: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Ocrelizumab und ZVT).....	24
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Ocrelizumab und ZVT).....	25
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	26
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Ocrelizumab und ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	27
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ocrelizumab und ZVT (pro Patient und insgesamt).....	28
Tabelle 3-14: Dosierungs- und Anwendungsschema von OCREVUS	35
Tabelle 3-15: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	44

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch (Klassifikationssystem)
BSC	Best Supportive Care
DDD	Defined Daily Dose
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	Multiple Sklerose
NTD	Neurotransdata
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PZN	Pharmazentralnummer
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für das Anwendungsgebiet frühe primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) bezieht sich das vorliegende Dossier auf die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

- Best-Supportive-Care (BSC).

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (2015-B-164) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.01.2016 stattgefunden (1). Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde die folgende ZVT bestimmt:

- Best-Supportive-Care (BSC).

Der im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Bei der Operationalisierung von BSC sollen gemäß Beratungsgespräch folgende Aspekte berücksichtigt werden (1):

- In der Studie sollen keine unterstützenden Maßnahmen ausgeschlossen werden, da im deutschen Versorgungskontext Patienten mit körperlichen Einschränkungen in der Regel auch physikalische Therapie oder krankengymnastische Maßnahmen angeboten werden.
- Im Studienverlauf sollen diese unterstützenden Maßnahmen optimiert und auf die Patientensituation angepasst werden.
- Bei den verwendeten unterstützenden Maßnahmen, wie z.B. bei möglicher Begleitmedikation, soll der Zulassungsstatus berücksichtigt werden.
- Die allgemeinen Leitlinien-Empfehlungen (2) für die symptomatische Therapie der MS können als Therapiestandard im Sinne einer patientenindividuell optimierten, bestmöglichen, supportiven bzw. symptomatischen Therapie angesehen werden, da es gegenwärtig keine zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimittel für PPMS gibt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 21.01.2016 und die deutsche MS-Leitlinie (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Ocrelizumab bei PPMS: 2015-B-164; 21.01.2016.
2. 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/ll/030-050.html>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Primär Progrediente Multiple Sklerose

Die PPMS ist eine im Vergleich zur schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) seltenere Form der MS, von der etwa 7,5 bis 15 % MS-Patienten betroffen sind (1, 2). Wie bei der MS generell ist auch für die Entstehung der PPMS keine konkrete Ursache bekannt, vielmehr wird von einem komplexen Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren ausgegangen. MS-relevante Gene werden mit einer fehlgeleiteten Immunregulation in Verbindung gebracht (3). Als Umweltfaktoren werden geringe Sonnenexposition, niedrige Vitamin-D-Spiegel, Epstein-Barr-Virusinfektionen und Rauchen beschrieben (4, 5).

Diagnose der PPMS

Der Diagnosestellung der PPMS liegen definierte klinische und subklinische Kriterien zugrunde. Unter der Voraussetzung, dass andere entzündliche und/oder neurodegenerative Erkrankungen ausgeschlossen werden können, umfasst die Diagnose den Nachweis einer Krankheitsprogression über ein Jahr und zusätzlich zwei der folgenden drei Kriterien (6):

- Gehirn: Nachweis räumlicher Disseminierung durch ≥ 1 T2-Läsion in mindestens einer MS-typischen Region des ZNS (periventrikulär, juxtacortikal oder infratentorial),
- Rückenmark: Nachweis räumlicher Disseminierung durch ≥ 2 T2-Läsionen,
- Liquor: Positiver Befund (isoelektrische Fokussierung mit Feststellung oligoklonaler Banden oder erhöhter IgG-Index oder beides).

Natürlicher Verlauf der PPMS

Die PPMS manifestiert sich später als die RMS in einem Durchschnittsalter von etwa 40 Jahren (7) und ist im Vergleich zur RMS von einem schnelleren Fortschreiten der Behinderungsprogression gekennzeichnet (8). Prognostische Faktoren sind aufgrund der geringen Prävalenz nur schwer zu untersuchen. Nahezu alle Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung erste Einschränkungen der Gehfähigkeit auf. Nach etwa 7 Jahren sind die Patienten zeitweise oder dauerhaft auf Gehhilfen angewiesen und nach etwa 13 Jahren auf die Verwendung eines Rollstuhls (8). Funktionell besonders einschränkende und im Krankheitsverlauf häufig auftretende Symptome sind Fatigue, Blasenfunktionsstörung, Spastik, Ataxie

und Tremor, kognitive Einschränkungen, Störungen der Sexualfunktion, Depression, Schmerzen, und Darmfunktionsstörungen (7).

Man kann innerhalb der PPMS eine frühe Form unterscheiden. Von einem frühen Stadium der Erkrankung kann ausgegangen werden, wenn

- a) EDSS $\leq 6,5$ und
- b) seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome nur eine begrenzte Zahl an Jahren vergangen sind:
 - EDSS von $\leq 5,0$: < 10 Jahre
 - EDSS von > 5 : < 15 Jahre

(genaue Definition laut EMA Beschluss siehe Kapitel 5.1 der Fachinformation) (9).

Neben den genannten klinischen Symptomen können frühe PPMS-Patienten ähnlich wie RMS-Patienten Bildgebungsmerkmale zeigen, die typisch für entzündliche Prozesse sind (10).

Therapie der PPMS

Derzeit gibt es keine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der PPMS. Das Ziel von symptomatischen Therapien und Rehabilitationsmaßnahmen ist, neurologische Funktionen zu erhalten und mögliche Komplikationen auftretender Symptome zu vermeiden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die PPMS ist im Vergleich zu allen anderen MS-Formen durch ein schnelles, kontinuierliches Fortschreiten der Behinderungsprogression und eine schlechtere Prognose gekennzeichnet. Zum Zeitpunkt der sicheren Diagnose haben nahezu alle Patienten mit PPMS bereits eine irreversible Behinderung (8) und leiden unter einer Vielzahl neurologischer Symptome (7). Es gibt keine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie. Die Behandlung dieser Patienten beschränkt sich bisher auf die medikamentöse oder nicht-medikamentöse Linderung von Symptomen und den möglichen Erhalt der Lebensqualität. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine krankheitsmodifizierende Therapie, die Patienten mit PPMS frühzeitig eine Behandlung ermöglicht.

Ocrelizumab ist das erste im Anwendungsgebiet frühe PPMS zugelassene krankheitsmodifizierende Medikament und bietet diesen Patienten die Chance auf eine zielgerichtete Therapie.

Ocrelizumab verzögert signifikant die durch symptomatische, funktionelle und kognitive Einschränkungen gekennzeichnete Behinderungsprogression, kann bestehende Fatigue verbessern und Patienten damit länger Unabhängigkeit, soziale Integration und eine bessere Lebensqualität ermöglichen (siehe Modul 4B).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Inzidenz und Prävalenz der PPMS in Deutschland liegen keine spezifischen Angaben vor. Daher werden im Folgenden zunächst die Inzidenz und Prävalenz der MS gesamthaft beschrieben, bevor näher auf die PPMS eingegangen wird.

Inzidenz der MS

Die jährliche Inzidenz der MS beträgt weltweit 2,5 pro 100.000. Spezifisch für Europa wird eine Inzidenz von 3,8 pro 100.000 angenommen (11). In Deutschland ist die jährliche Inzidenz der MS 3,5 bis 5 pro 100.000 (7). Dies entspricht bei einer erwarteten Bevölkerungszahl von 83.289.000 in Deutschland im Jahr 2018 (Variante G1-L1-W2015 der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) einer Anzahl von ungefähr 2.915 bis 4.165 Neuerkrankungen pro Jahr (12).

Prävalenz der MS

Die jährliche Prävalenz beträgt weltweit 30 pro 100.000 mit einer sehr breiten Spanne (5 - 80 pro 100.000). Spezifisch für Europa wird eine Prävalenz von 80 pro 100.000 und für Deutschland von bisher 149 pro 100.000 angenommen (11). Aktuelle auf den Daten des Bundesversicherungsamtes basierende Auswertungen zeigen jedoch eine deutlich höhere Prävalenz für Deutschland, die für das Jahr 2010 bei 289 pro 100.000 lag (13).

Der Anteil von Frauen im deutschen MS-Register beträgt 70,8 % (14). Frauen sind von der schubförmig verlaufenden MS (RMS) etwa dreimal häufiger betroffen als Männer (2). Die PPMS hingegen tritt bei Männern und Frauen in etwa gleich häufig auf (7). Während in Deutschland das Durchschnittsalter eines Patienten mit MS bei etwa 48 Jahren liegt (Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit mindestens einer spezifischen Diagnose, 2010), ist der PPMS-Patient im Schnitt ca. 56 Jahre alt und somit deutlich älter als beispielsweise Patienten mit RMS (2, 13). Mit Hilfe des im Jahr 2009 eingeführten morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) besteht die Möglichkeit, die MS-Prävalenz

direkt aus dem deutschen Versorgungsalltag herzuleiten. Die MS und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems werden in folgenden hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) eingeteilt: HMG072 und HMG234. Für das Jahr 2016 berechnet sich die Prävalenz der MS-Erkrankten basierend auf den Daten des Morbi-RSA nach Abzug der Patientengruppe „Andere demyelinisierende Krankheiten der Gruppen HMG072 und HMG234“ zu 309 pro 100.000. Dies entspricht 221.157 MS-Patienten in der GKV (15–18).

Mortalität der MS

Die MS selbst ist keine tödliche Erkrankung, ist jedoch mit einer Reduktion der Lebenserwartung gegenüber Gesunden von durchschnittlich fünf bis zehn Lebensjahren assoziiert. Patienten mit primär und sekundär progredienten Verläufen und solche mit Beteiligung mehrerer funktioneller Systeme haben kürzere Überlebenszeiten (19).

Epidemiologisches Modell

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet frühe PPMS liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Zudem reichen die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen für PPMS höchstens bis zum Kalenderjahr 2017. Daher muss zur Schätzung der Zielpopulation im Einreichungsjahr des Dossiers (2018) eine Prognose anhand eines epidemiologischen Modells erstellt werden. Epidemiologische Modelle lassen sich nach epidemiologischen Kennzahlen (Prävalenz, Inzidenz, Mortalität) einteilen, die als Ausgangspunkt zur Schätzung einer Population verwendet werden. Zur Schätzung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein prävalenzbasiertes Modell gewählt.

Begründung für die Wahl eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells

Inzidenzdaten eignen sich nur dann zur Schätzung von Patientenpopulationen, wenn belastbare Daten zum Krankheitsausbruch und -verlauf von der Erstdiagnose bis zur Heilung oder Tod für Deutschland zur Verfügung stehen. Das war für frühe PPMS nicht der Fall. Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung einer Zielpopulation, wenn ein rascher und/oder aggressiver Krankheitsverlauf mit nur noch geringer Restlebenszeit vorliegt. MS-Patienten haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine leicht reduzierte Lebenserwartung. Vorzeitige Todesfälle lassen sich in erster Linie auf die erheblichen Behinderungen bei steigendem Lebensalter und Komorbiditäten wie Atemwegserkrankungen, Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückführen (19). Daher sind mortalitätsbasierte Daten zur Bestimmung der Zielpopulation nicht zielführend. Die Prävalenzdaten des Bundesversicherungsamtes sind für GKV-Versicherte in Deutschland vollumfassend und aktuell und bilden daher die Basis des epidemiologischen Modells zur Bestimmung der Zielpopulation. In den folgenden Berechnungsschritten wurde keine Veränderung der Anteile Alter und Geschlecht angenommen, da keine geeigneten Daten zur Berücksichtigung dieser Parameter vorlagen.

Berechnung der Patientenpopulation

Die Berechnung der Patientenpopulation von Patienten mit PPMS erfolgt in vier Schritten:

- a) Berechnung der Anzahl erwachsener MS Patienten in Deutschland (≥ 18 Jahre) für das Jahr 2018
- b) Berechnung des Anteils erwachsener Patienten mit gesicherter PPMS Diagnose
- c) Parametervariation zur Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung
- d) Prognose für die Jahre 2019-2023

Zu a)

Basierend auf einer MS Prävalenz von 309 pro 100.000 (Ableitung der Prävalenz erfolgte anhand der Morbi-RSA-Daten, s.o.) und einer erwarteten Bevölkerung von 83.289.000 wird geschätzt, dass es im Jahr 2018 in Deutschland 257.363 Patienten mit MS gibt. Gemäß Zulassung für Ocrelizumab kommen nur erwachsene Patienten ab 18 Jahren für eine Behandlung in Frage. In der Literatur wird der Anteil der Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 16 Jahren auf 3 bis 5 % geschätzt (20). Der Anteil der unter 18-Jährigen wird daraufhin konservativ auf 3 % geschätzt, so dass 97 % aller MS-Patienten für eine Behandlung mit Ocrelizumab in Frage kommen. Dies entspricht 249.642 erwachsenen MS-Patienten.

Zu b)

Der Anteil von erwachsenen Patienten mit PPMS beträgt auf Basis der aktuellen Zahlen des Registers der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft (DMSG) 7,5 % (1). Für das Jahr 2018 werden somit 18.723 erwachsene Patienten mit PPMS prognostiziert.

Zu c)

Die Berechnung der Patientenzahlen mit PPMS in Deutschland erfolgte in mehreren Schritten. Für einige dieser Schritte sind bestimmte Parameterwerte nötig, die mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Aus diesem Grund wurden die Annahmen und Parameter variiert. Die so entstandenen Szenarien ermöglichen die Angabe einer Ober- und Untergrenzen für die Größe der Zielpopulation.

Tabelle 3-1: Unsicherheitsspanne der Größe der Ocrelizumab-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen
Anteil MS Patienten ≥ 18 Jahre	97 % (20)	Obergrenze: keine Variation Untergrenze: 95 % (20)

In der Literatur wird der Anteil der Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 16 Jahren auf 3 bis 5 % geschätzt (20). Zur Bildung einer Untergrenze wird der Anteil der unter 18-Jährigen auf 5 % geschätzt, so dass 95 % aller MS-Patienten für eine Behandlung mit Ocrelizumab in Frage kommen. Die Obergrenze wird nicht variiert.

Das epidemiologische Modell berechnet die Anzahl der Patienten mit PPMS für das Jahr 2018. Das Anwendungsgebiet von Ocrelizumab beinhaltet jedoch nur Patienten mit früher PPMS. Eine Berechnung der Patienten mit früher PPMS ist aufgrund fehlender Information bezüglich Alter und Krankheitsdauer der Patienten in Deutschland nicht möglich. Daher erfolgte keine Variation der Obergrenze, weil davon auszugehen ist, dass der plausibelste Wert bereits die maximal mögliche Anzahl an Patienten abbildet. Aus dem gleichem Grund wurde darauf verzichtet, den Parameter „Anteil der Patienten mit PPMS“ zu variieren. Daten der DMSG und auch der Literaturdaten zeigen Anteile zwischen 7,5% und 15% (1, 2). Da aufgrund fehlender Daten in unserem Modell keine gesonderte Darstellung der Patienten mit früher PPMS erfolgen kann, wurde der Anteil von 7,5% als plausibelster Wert – ohne weitere Variation der Obergrenze – herangezogen.

Zu d) Prognose für die Jahre 2018 – 2023

Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Patientenpopulation in den Jahren 2018 – 2023

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Bevölkerung in Deutschland ^a	83.289.000	83.399.000	83.450.000	83.442.000	83.423.000	83.393.000
MS Prävalenz ^b	309 pro 100.000					
MS-Patienten in Deutschland	257.363	257.703	257.861	257.836	257.777	257.684
Erwachsene MS-Patienten (97 %) ^c	249.642	249.972	250.125	250.101	250.044	249.954
Patienten mit PPMS (7,5 %) ^d	18.723	18.748	18.759	18.758	18.753	18.747
PPMS ≥ 18 Jahre	18.723 (18.337 – 18.723)	18.748 (18.361 – 18.748)	18.759 (18.373 – 18.759)	18.758 (18.371 – 18.758)	18.753 (18.367 – 18.753)	18.747 (18.360 – 18.747)

a: Für die Prognosen ab 2017 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (12).
b: Zahlen basieren auf Daten des Morbi-RSA (2016)
c: (20)
d: Laut DMSG beträgt der Anteil Patienten mit PPMS 7,5 % (1)
Dargestellt sind gerundete Werte, die Rechnung erfolgte mit den exakten Werten

Trotz der bereits beschriebenen Unsicherheiten stellt der plausibelste Wert die bestmögliche Evidenz dar. Für die Berechnung des Versorgungsanteils wurde daher der plausibelste Wert von 18.723 Patienten verwendet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Auswertungen der Morbi-RSA-Daten für die letzten Jahre zeigen eine leichte Steigerung der MS-Prävalenz in den Jahren 2010 – 2016 (15, 17). Der Zunahme der Erkrankungshäufigkeit kann aber auch eine frühere Diagnose, stringenter Kodierung, oder die Verfügbarkeit neuer

Therapien zugrunde liegen. Entsprechend wird für die weiteren Berechnungen von einer gleichbleibenden Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ausgegangen.

Bewertung des epidemiologischen Modells

Die Zielpopulation für Ocrelizumab im Anwendungsgebiet umfasst 18.723 Patienten. Die Angabe stellt tendenziell eine Überschätzung dar, weil das Modell keine Differenzierung von Patienten mit früher und fortgeschrittener PPMS abbildet. Es ist unklar, wie viele PPMS-Patienten in Deutschland mit einer frühen PPMS diagnostiziert sind. Aus diesem Grund wurde der kleinste aus der Literatur bekannte Anteil an Patienten mit PPMS in Deutschland verwendet (publizierte Werte decken eine Spanne von 7,5 – 15% ab). Des Weiteren geht die verwendete Variante der Bevölkerungsvorausberechnung auch für die nächsten Jahre von einer erhöhten Zuwanderung aus, was zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahl führen kann.

Trotz der bereits beschriebenen Unsicherheiten stellt der plausibelste Wert die bestmögliche Evidenz dar. Folglich wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils wurde der plausibelste Wert von 18.723 Patienten verwendet, der gleichzeitig die Obergrenze darstellt. Die Darstellung einer Untergrenze soll die Unsicherheit der Rechnung berücksichtigen, ist in diesem Modell jedoch mit Unsicherheit behaftet. Aus oben genannten Gründen ist eine genauere Berechnung derzeit nicht möglich. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dossiers enthalten (15).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ocrelizumab (Frühe PPMS)	18.723 (18.337 – 18.723)	16.158 (15.825 – 16.158)

Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2016 dividiert durch die Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2016 (Variante G1-L1-W2015) nach Pressemitteilung des Statistischen Bundesamts vom 27.01.2017 ergibt einen Anteil von 86,3 % (=71.404.631/82.753.00) (12, 21). Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2016 angenommen. Die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2018 für die Behandlung mit Ocrelizumab in Frage kommen, beträgt somit 16.158 (siehe Tabelle 3-3).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ocrelizumab	Frühe PPMS	Mindestens gering	16.158 (15.825 – 16.158)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis obiger Berechnungen wurden 16.158 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit PPMS ermittelt (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Eine separate Darstellung der Patienten mit früher PPMS konnte aufgrund fehlender Daten nicht erfolgen, weshalb der plausibelste Wert gleichzeitig die Obergrenze darstellt. Um eine große Überschätzung der Zielpopulation zu vermeiden, wurde ein eher niedriger (jedoch belastbarer) Wert an Patienten mit PPMS von 7,5 % angenommen. Die Obergrenze wurde -trotz vorhandener Datenquellen, die einen größeren Anteil an PPMS-Patienten zeigen - nicht variiert. Für die Zielpopulation wird eine Bandbreite von 15.825 – 16.158 angegeben, die jedoch mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen zeigen (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4.3), dass innerhalb des Anwendungsgebietes der frühen PPMS keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens bestehen und alle Patienten gleichermaßen von einer Therapie mit Ocrelizumab profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Die Literatur wurde von der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers bezogen.

Zur Beschreibung der Inzidenz, Prävalenz und zur Überprüfung alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede der Erkrankung in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche in Pubmed sowie in weiteren öffentlich zugänglichen Quellen durchgeführt. Des Weiteren wurde die Therapieleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Informationen der Webseite der DMSG für den Abschnitt 3.2.3 herangezogen (1, 2, 7, 11, 13).

Zudem wurde die Prävalenz der MS in Deutschland mittels der vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Daten zur Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten nach §31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2016 bestimmt. Zur Herleitung der Größe der Zielpopulation entsprechend des Anwendungsgebietes wurden Daten der DMSG sowie weitere öffentlich zugängliche Quellen herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.3) (1, 13, 16, 17).

Die Zahlen zur deutschen Bevölkerung von 2018-2023 werden aus der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes Deutschland (Variante G1-L1-W2015) entnommen (12).

Angaben zur Anzahl der GKV-versicherten Personen stammen aus den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (21).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.; 2017. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/170914_MS-Register%C3%BCbersicht_2017.pdf.
2. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol* 2012; 123(5):627–38.
3. Didonna A, Oksenberg JR. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta* 2015; 449:16–22.
4. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews* 2010; 9(5):A387-94.
5. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European neurology* 2014; 72(3-4):132–41.

6. Kilsdonk ID, Barkhof F, Wattjes MP. 2010 revisions to McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70(1):182–3.
7. 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/ll/030-050.html>.
8. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology* 2014; 122:343–69.
9. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS®, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2018.
10. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of neurology* 2015; 78(5):710–21.
11. World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008; 2008. URL: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 2017.
13. 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]. *Der Nervenarzt* 2014; 85(8):990–8.
14. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG 2016.
15. Roche Pharma AG. Technisches Dokument Epidemiologie PPMS; 2017.
16. Bundesversicherungsamt. Festlegung Klassifikationsmodell 2012 Berichtigung; 2012. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2012/Festlegung_Klassifikationsmodell_2012_Berichtigung.zip.
17. Bundesversicherungsamt. Jahresgrundlagenbescheid - 2016 Risikostrukturausgleich; 2016. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
18. 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 - Teriflunomid; 20.03.2014; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
19. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: A review. *European Journal of Neurology* 2008; 15(2):123–7.
20. Stark W. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157(1):67–80.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2016; Stand März 2017. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (Ocrelizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	kontinuierlich	Im ersten Jahr: 3 Folgejahre: 2	1 Tag
BSC	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	kontinuierlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Fachinformation zu OCREVUS® entnommen (1). Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient und der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wird jeweils von einer durchgängigen Behandlung während einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen und damit auf die Berücksichtigung eines Schaltjahres verzichtet.

Ocrelizumab wird als kontinuierliche Therapie in einer Dosierung von 600 mg intravenös alle sechs Monate verabreicht, wobei die initiale Dosis auf zwei separate Injektionen à 300 mg mit einem zeitlichen Intervall von zwei Wochen aufgeteilt wird. Daraus ergibt sich für das erste Jahr der Therapie eine Anzahl von drei Behandlungstagen, die sich in den Folgejahren auf jeweils zwei Tage reduziert (1).

Eine detaillierte Darstellung von BSC ist nicht möglich, da gemäß Leitlinie eine Vielzahl unterschiedlichster anti-symptomatischer Therapien bei Patienten mit PPMS zum Einsatz kommen (2). Die Therapie ist daher immer patientenindividuell unterschiedlich. Außerdem wird das zu bewertende Arzneimittel Ocrelizumab in Kombination mit BSC gegeben, so dass zunächst keine unterschiedlichen Anwendungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten sind. In Anbetracht dessen, dass der G-BA in zurückliegenden Verfahren, in denen ebenfalls BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt war, ebenfalls keine detaillierte Kostenaufstellung zu BSC vorgenommen hat, verzichtet Roche hier im Folgenden darauf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Ocrelizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	kontinuierlich	Im ersten Jahr: 3 Folgejahre: 2
BSC	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Ocrelizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD)
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit PPMS	Im ersten Jahr: 3 Folgejahre: 2	Bei den ersten beiden Applikationen jeweils: 300 mg danach: 600 mg	1.200 mg (365 DDD)
BSC	Erwachsene Patienten mit PPMS	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels wurde die definierte Tagesdosis (DDD) als rechnerische Größe ermittelt. Diese ist gemäß der „Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt“ (3) als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen definiert. Bei Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®) ergibt sich die DDD daher aus dem Quotienten der standardisierten, gewichtsunabhängigen Jahresdosis von 1.200 mg pro Patient und einer angenommenen Jahresdauer von 365 Tagen und beträgt 3,29 mg. Folglich ist bei dem zu bewertenden Arzneimittel von einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD auszugehen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Kosten Ocrelizumab und ZVT

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®); Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche	8.330,80	7.856,53 (472,50 ^a ; 1,77 ^b)
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers auf nicht festbetrags-gebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
b: Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung
Rabatte nach § 130a Absatz 3b SGB V fallen für die aufgeführten Arzneimittel nicht an und sind daher nicht aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten von OCREVUS® werden in der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) voraussichtlich zum 01.02.2018 veröffentlicht.

Tabelle 3-9: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Ocrelizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung	Anzahl der GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit (in Euro)	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Jahr: 3 Folgejahre: 2	71,00	Erstes Jahr: 213,00 Folgejahre: 142,00

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern kalkuliert und als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde letztmalig zum 01.10.2015 geändert (4). Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.

Die Zubereitung von Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®) ist gemäß Fachinformation (1) unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal vorzubereiten, für die Zubereitung kann daher bei jeder Gabe ein pauschaler Zuschlag in Höhe von 71,00 € berechnet werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Ocrelizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Prämedikation mit 100 mg i.v. Methylprednisolon (oder Äquivalent)	1 x vor jeder Gabe	Erstes Behandlungsjahr: 3 Folgejahre: 2
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50 mg Tablette)	1 x vor jeder Gabe	Erstes Behandlungsjahr: 3 Folgejahre: 2
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Praxisklinische Betreuung >2 Stunden	Bei den ersten beiden Gaben	Erstes Behandlungsjahr: 2 Folgejahre: 0
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Praxisklinische Betreuung >4 Stunden	Ab der dritten Gabe	Erstes Behandlungsjahr: 1 Folgejahre: 2

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zur **Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen** wurden der Fachinformation zu OCREVUS® entnommen.

Ocrelizumab (OCREVUS®) wird alle sechs Monate mit einer Dosis von 600 mg intravenös appliziert, wobei die erste Dosis auf zwei Injektionen à 300 mg mit einem zeitlichen Intervall von zwei Wochen aufgeteilt wird (1).

Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, ist eine Prämedikation mit 100 mg intravenösen Methylprednisolon (oder ein Äquivalent) ca. 30 Minuten vor jeder Ocrevus Infusion und einem Antihistaminikum ca. 30 – 60 Minuten vor jeder Ocrevus Infusion indiziert (1).

Aus einer Infusionsdauer von 2,5 (Infusion von 300 mg) bzw. 3,5 Stunden (Infusion von 600 mg) und einer Nachbeobachtungszeit durch medizinisches Fachpersonal von mindestens einer Stunde ergibt sich die Notwendigkeit für eine praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden für die ersten beiden Applikationen bzw. mehr als 4 Stunden für alle folgenden Applikationen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden (EBM: 01511)	100,56
Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden (EBM: 01510)	52,86
Prämedikation mit 100 mg intravenösen Methylprednisolon (z.B. Metypred® 125 mg Galen, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St.)	18,17
Prämedikation mit einem Antihistaminikum: Diphenhydramin 50 mg (z.B. Abopretten®, 20 St.)	4,38 (Festbetrag)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels wurden der aktuellen Fassung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs mit Stand 4. Quartal 2017 (5) sowie der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.12.2017 (6) entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Ocrelizumab und ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Prämedikation mit 100 mg i.v. Methylpred- nisolon (oder Äquivalent)	Erstes Jahr: 54,51 Folgejahre: 36,34	Erstes Jahr: 880.772,58 Folgejahre: 567.181,72
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Prämedikation mit Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50 mg)	Erstes Jahr: 4,38 Folgejahre: 4,38	70.772,04
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden	Erstes Jahr: 105,72	Erstes Jahr: 1.654.200,84
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden	Erstes Jahr: 100,56 Folgejahre: 201,12	Erstes Jahr: 1.624.848,48 Folgejahre: 3.249.696,96

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ocrelizumab und ZVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Ocrelizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ocrelizumab i.v. 300 mg (OCREVUS®)	erwachsene Patienten mit früher PPMS	Erstes Jahr Arzneimittelkosten ^b : 31.426,12 Zusatzkosten ^c : 265,17 Summe: 31.691,29	Erstes Jahr Arzneimittelkosten: 507.783.246,96 Zusatzkosten: 4.284.616,86 Summe: 512.067.863,82
		Folgejahre Arzneimittelkosten ^b : 31.426,12 Zusatzkosten ^c : 241,84 Summe: 31.667,96	Folgejahre Arzneimittelkosten: 507.783.246,96 Zusatzkosten: 3.907.650,72 Summe: 511.690.897,68
BSC	erwachsene Patienten mit früher PPMS	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Arzneimittelkosten für Ocrevus® berechnet basierend auf einer Durchstechflasche mit 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 7.856,53).

c: Die Zusatzkosten beinhalten die Kosten für alle zusätzlich notwendigen Leistungen, die gemäß Fachinformation bei der gesamten Patientenpopulation indiziert sind und welche zu Lasten der GKV gehen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit PPMS, für welche Ocrelizumab eingesetzt werden kann, beträgt 16.158 (siehe Kapitel 3.2.5).

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Ocrelizumab folgende Gegenanzeigen vor:

- Derzeitig aktive Infektion,
- Patienten in einem schwer immunsupprimierten Zustand,
- Bekannte, aktive Malignitäten.

Für die genannten Kontraindikationen liegen keine verlässlichen Angaben zu Häufigkeiten vor.

Therapieabbrüche

Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch diese Patienten Ocrelizumab zumindest zeitweise erhalten haben.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in der Zulassungsstudie ORATORIO nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Aufteilung ambulant/stationär

Aufgrund der kontinuierlichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt die Therapie überwiegend ambulant.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben genannten Gründe lässt sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt vornehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels OCREVUS® (1).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch bzw. DDD des zu bewertenden Arzneimittels OCREVUS® wurde als rechnerische Größe gemäß der „Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt“ (3, 7) ermittelt.

Die Angaben zu den Kosten der Prämedikationen wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.Dezember 2017 entnommen (6).

Die Informationen zur Notwendigkeit von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels OCREVUS® (1). Die Angaben zur ärztlichen Honorierung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand zum 4. Quartal 2017 (5) entnommen. Die Kosten zu sonstigen GKV-Leistungen im Falle einer Zubereitung wurden der aktuellen Hilfstaxe mit Stand zum 13.05.2017 entnommen (4).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS®, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2018.
2. 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/ll/030-050.html>.
3. Fricke U, Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen

Arzneimittelmarkt 2017: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung; 2017. URL:

https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtlicher_atc-index_2017_1216.zip.

4. Deutscher Apothekerverband e.V. Hilfstaxe für Apotheken; Stand 13.05.2017; 2017.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2017; 2017. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
6. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise; Stand 15.12.2017: M3A; 2017.
7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017; 2017. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/vorgaenger/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde der Fachinformation zu OCREVUS[®] entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7, 4.9, 6.2 – 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OCREVUS ist von spezialisierten Ärzten mit Erfahrung in Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen und mit Zugang zu einer angemessenen medizinischen Notfallversorgung zur Behandlung schwerer Nebenwirkungen, wie z.B. schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions = IRRs), einzuleiten und zu überwachen.

Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen

Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRR zu reduzieren, müssen die beiden folgenden Vorbehandlungen vor jeder OCREVUS-Infusion erfolgen (siehe „Infusionsbedingte Reaktionen“ in Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu weiteren Maßnahmen zur Reduktion von IRR):

- 100 mg intravenöses (i.v.) Methylprednisolon (oder ein Äquivalent) ca. 30 Minuten vor jeder OCREVUS-Infusion
- ein Antihistaminikum ca. 30 – 60 Minuten vor jeder OCREVUS-Infusion.

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol) ca. 30 – 60 Minuten vor jeder OCREVUS-Infusion in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Initialdosis

Die Initialdosis von 600 mg 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 (Tabelle 3-14).

Folgedosen

Folgedosen von OCREVUS werden als intravenöse Einmalinfusionen zu 600 mg alle 6 Monate gegeben (Tabelle 3-14). Die erste Folgedosis zu 600 mg sollte 6 Monate nach der

ersten Infusion der Initialdosis gegeben werden. Zwischen jeder Dosis von OCREVUS ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Dosisanpassungen im Falle von IRRs

Beim Auftreten von IRRs während einer Infusion sind die nachfolgenden Anpassungen vorzunehmen. Zusätzliche Informationen zu IRRs befinden sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Lebensbedrohliche IRRs

Wenn während einer Infusion Anzeichen einer lebensbedrohlichen oder zu bleibenden Behinderungen führenden IRR, wie z.B. akute Überempfindlichkeitsreaktionen oder ein akutes Atemnotsyndrom, auftreten, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden. OCREVUS muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Schwere IRRs

Tritt bei einem Patienten eine schwere IRR auf, wie z.B. Dyspnoe, oder ein Komplex von Symptomen, wie Flush, Fieber und Halsschmerzen, ist die Infusion unverzüglich zu unterbrechen und der Patient symptomatisch zu behandeln. Die Infusion darf nur und erst dann fortgesetzt werden, wenn alle Symptome abgeklungen sind. Die initiale Infusionsrate bei Wiederaufnahme der Infusion soll die Hälfte der Infusionsrate zum Zeitpunkt des Beginns der Reaktion betragen. Für nachfolgende Infusionen ist keine Infusionsanpassung notwendig, es sei denn, beim Patienten tritt eine IRR auf.

Leichte bis mittelschwere IRRs

Tritt bei einem Patienten eine leichte bis mittelschwere IRR auf (z.B. Kopfschmerzen), ist die Infusionsrate auf die Hälfte der Infusionsrate zum Zeitpunkt des Ereignisbeginns zu reduzieren. Diese reduzierte Infusionsrate ist über mindestens 30 Minuten beizubehalten. Wenn dies toleriert wird, kann anschließend die Infusionsrate auf die initiale Infusionsrate des Patienten erhöht werden. Für nachfolgende Infusionen ist keine Infusionsanpassung notwendig, es sei denn, beim Patienten tritt eine IRR auf.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Die oben genannten Beispiele von Dosierungsunterbrechungen und –verlangsamungen bei leichten bis mittelschweren und schweren IRRs führen zu einer Änderung der Infusionsrate und verlängern die Gesamtdauer der Infusion, ändern aber nicht die Gesamtdosis. Eine Dosisreduktion von OCREVUS wird nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Ocrevus-Infusion versäumt wird, ist diese sobald wie möglich nachzuholen; warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis. Das Behandlungsintervall von 6 Monaten (mit einem Minimum von 5 Monaten) zwischen den einzelnen OCREVUS Anwendungen sollte eingehalten werden (siehe Tabelle 3-14).

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahre und ältere Patienten

Den begrenzten verfügbaren Daten zufolge (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation) ist bei Patienten über 55 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten, die an den laufenden klinischen Studien teilnehmen, erhalten auch nach Vollendung des 55. Lebensjahres weiterhin 600 mg Ocrelizumab alle 6 Monate.

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OCREVUS wurden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht formal untersucht. Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung vor. OCREVUS ist ein monoklonaler Antikörper und wird katabolisiert (d.h. zu Peptiden und Aminosäuren abgebaut). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist voraussichtlich keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OCREVUS wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht formal untersucht. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung vor. OCREVUS ist ein monoklonaler Antikörper und wird katabolisiert (statt hepatisch metabolisiert). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist voraussichtlich keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OCREVUS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung ist OCREVUS als intravenöse Infusion über einen hierfür geeigneten Zugang zu verabreichen. OCREVUS-Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

OCREVUS-Lösungen zur intravenösen Infusion werden durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit 0,9 % Natriumchlorid zu einer finalen Konzentration von ungefähr 1,2 mg/ml zubereitet. Zu Hinweisen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe in Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die Patienten sind während der Infusion sowie für mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-14: Dosierungs- und Anwendungsschema von OCREVUS

		Infusionsmenge OCREVUS	Infusionsanweisung
Initialdosis (600 mg) aufgeteilt auf 2 Infusionen	Infusion 1	300 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Leiten Sie die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 30 ml/Stunde über 30 Minuten ein • Die Geschwindigkeit kann in Schritten von 30 ml/Stunde alle 30 Minuten bis auf einen Höchstwert von 180 ml/Stunde gesteigert werden • Die Infusionsdauer sollte jeweils ca. 2,5 Stunden betragen
	Infusion 2 (2 Wochen später)	300 mg in 250 ml	
Folgedosen (600 mg) einmal alle 6 Monate	Einmalinfusion	600 mg in 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Leiten Sie die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 40 ml/Stunde über 30 Minuten ein • Die Geschwindigkeit kann in Schritten von 40 ml/Stunde alle 30 Minuten bis auf einen Höchstwert von 200 ml/Stunde gesteigert werden • Die Infusionsdauer sollte jeweils ca. 3,5 Stunden betragen

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Aktuell vorliegende, aktive Infektion (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- Schwer immunsupprimierter Zustand (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- Bekannte aktive Malignome (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs)

OCREVUS kann zu IRRs führen, was mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann. Symptome von IRRs können während jeder Infusion auftreten, wurden jedoch häufiger während der ersten Infusion berichtet. IRRs können innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Diese Reaktionen können sich als Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Tachykardie äußern (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor der Infusion:

- Management schwerer Reaktionen: Für das Management schwerer Reaktionen wie z.B. schwerwiegende IRRs, Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktische Reaktionen muss eine angemessene Ausstattung zur Verfügung stehen.

- Hypotonie: kann während den Ocrevus-Infusionen als Symptom einer IRR auftreten. Daher ist in Erwägung zu ziehen, blutdrucksenkende Arzneimittel 12 Stunden vor und während jeder Ocrevus-Infusion abzusetzen. Patienten mit Herzinsuffizienz (New York Heart Association III & IV) in der Anamnese wurden nicht in klinischen Studien untersucht.
- Prämedikation: Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs zu reduzieren, müssen die Patienten entsprechend vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Infusion:

- Folgende Maßnahmen müssen bei Patienten, bei denen schwere pulmonale Symptome wie z.B. Bronchospasmus oder Asthmaexazerbation auftreten, ergriffen werden:
 - Die Infusion muss unverzüglich abgebrochen und endgültig abgesetzt werden
 - Eine symptomatische Behandlung ist einzuleiten
 - Der Patient muss beobachtet werden, bis die pulmonalen Symptome abgeklungen sind, da nach einer initialen Besserung der klinischen Symptome eine Verschlechterung eintreten könnte
- Die Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion sind gegebenenfalls nur schwer von denen einer IRR zu unterscheiden. Besteht während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und endgültig abzusetzen (siehe unter „Überempfindlichkeitsreaktionen“).

Nach der Infusion:

- Patienten, die mit OCREVUS behandelt werden, sind nach Beendigung der Infusion für mindestens eine Stunde auf jegliche IRR-Symptome hin zu beobachten.
- Ärzte sollen Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.

Zu Hinweisen zur Dosierung bei Patienten, die IRR-Symptome zeigen, siehe in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Eine Überempfindlichkeitsreaktion (akute allergische Reaktion auf das Arzneimittel) kann ebenfalls auftreten. Es ist möglich, dass sich akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ 1 (IgE-vermittelt) klinisch nicht von IRR-Symptomen unterscheiden lassen.

Eine Überempfindlichkeitsreaktion kann während jeder Infusion auftreten, obgleich eine solche Reaktion typischerweise nicht während der ersten Infusion auftritt. Treten bei den nachfolgenden Infusionen schwerere als die zuvor beobachteten Symptome oder neue schwere Symptome auf, muss eine mögliche Überempfindlichkeitsreaktion in Betracht gezogen werden. Patienten, bei denen eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeit gegen Ocrelizumab bekannt ist, dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Infektion

Die Anwendung von OCREVUS muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Es wird empfohlen, vor der Arzneimittelgabe den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da Patienten in schwer immunsupprimiertem Zustand (z.B. Patienten mit Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie) nicht behandelt werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8 der Fachinformation).

Der Gesamtanteil an Patienten, bei denen eine schwerwiegende Infektion auftrat, war ähnlich jenem bei Patienten, die eine Vergleichsbehandlung erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Häufigkeit von Infektionen der Schweregrade 4 (lebensbedrohlich) und 5 (tödlich) war in allen Behandlungsgruppen gering. Bei PPMS war sie jedoch in der Ocrevus-Gruppe höher als in der Placebogruppe, sowohl hinsichtlich lebensbedrohlicher (1,6 % vs. 0,4 %) als auch hinsichtlich tödlicher Infektionen (0,6 % vs. 0 %). Alle lebensbedrohlichen Infektionen heilten aus, ohne dass OCREVUS abgesetzt wurde.

Bei PPMS haben Patienten mit Schluckbeschwerden ein höheres Risiko, eine Aspirationspneumonie zu entwickeln. Die Behandlung mit OCREVUS kann das Risiko einer schweren Pneumonie bei diesen Patienten weiter erhöhen. Bei Patienten, die eine Pneumonie entwickeln, sind deshalb umgehend entsprechende Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Das Risiko einer PML kann nicht ausgeschlossen werden. Fälle von PML im Rahmen einer John Cunningham(JC)-Virus-Infektion wurden bei Patienten, die mit anti-CD20-Antikörpern und anderen MS-Therapien behandelt wurden, beobachtet und waren mit bestimmten Risikofaktoren (z.B. Patientenpopulation, Polytherapie mit Immunsuppressiva) assoziiert. Ärzte sollen aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, die unter Umständen schwer von Symptomen der MS-Erkrankung zu unterscheiden sind, da sie sich sowohl durch das Neuauftreten als auch durch eine Verschlechterung vorbestehender neurologischer Anzeichen oder Symptome äußern können. Besteht der Verdacht auf eine PML, muss die Anwendung von OCREVUS unterbrochen werden. Eine weitergehende Abklärung mittels vorzugsweise kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung (und Vergleich mit der MRT-Aufnahme, die vor der Behandlung erstellt wurde), konfirmatorischer Liquoruntersuchung auf John Cunningham (JC)-Virus-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Kontrolluntersuchungen, ist in Erwägung zu ziehen. Wird eine PML bestätigt, muss die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führte, wurde bei Patienten, die mit anderen anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, berichtet. Bei allen Patienten ist vor Beginn der Behandlung mit OCREVUS eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Serologie gemäß der lokalen Leitlinien durchzuführen. Patienten mit aktiver HBV-Erkrankung (d.h. einer aktiven Infektion, bestätigt

durch positive Ergebnisse des HBsAg- und anti-HB-Tests) dürfen nicht mit OCREVUS behandelt werden. Patienten mit positiver Serologie (d.h. HBsAg-negativ und HB-Kernantikörper-positiv [HBcAb+] oder HBV-Nachweis [Oberflächenantigen-positiv, HBsAg+]) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokaler medizinischer Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Malignome

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl maligner Erkrankungen (einschließlich Mammakarzinom) beobachtet, verglichen mit den Kontrollgruppen. Die Inzidenz lag jedoch innerhalb der für eine MS-Population erwarteten Hintergrundrate. Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von malignen Erkrankungen und bei Patienten, die aktiv auf das Wiederauftreten einer malignen Erkrankung hin überwacht werden, ist das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuwägen. Patienten mit bekannter aktiver maligner Erkrankung dürfen nicht mit OCREVUS behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Patienten sollen das Standard-Brustkrebs-Screening entsprechend der lokalen Leitlinien befolgen. Zu Patientenpopulationen, die nicht untersucht wurden, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. In der kontrollierten Phase der klinischen Studien war die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Zwischen dem 3. und 4. Behandlungsjahr wurde eine Zunahme der Inzidenz aufgrund des Auftretens von Basalzellkarzinomen beobachtet, die in den nachfolgenden Behandlungsjahren nicht mehr beobachtet wurde. Die Inzidenz bleibt innerhalb der für eine MS-Population zu erwartenden Hintergrundrate.

Behandlung von schwer immunsupprimierten Patienten

Patienten in schwer immunsupprimiertem Zustand dürfen erst behandelt werden, wenn die Immunsuppression behoben ist (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei anderen Autoimmunerkrankungen führte die gleichzeitige Anwendung von OCREVUS und Immunsuppressiva (z.B. Kortikosteroid-Dauermedikation, Gabe nicht-biologischer und biologischer krankheitsmodifizierender Antirheumatika [Disease-modifying Antirheumatic Drugs], Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Azathioprin) zu einem Anstieg schwerwiegender Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen. Die Infektionen umfassten unter anderem atypische Pneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Varizellenpneumonie, Tuberkulose und Histoplasmose. In seltenen Fällen verliefen einzelne Infektionen tödlich. Eine explorative Analyse ergab folgende Faktoren, die mit einem Risiko für schwerwiegende Infektionen einhergehen: höhere Dosierungen von OCREVUS als für die Therapie der MS empfohlen, andere Begleiterkrankungen und Langzeitanwendung von Immunsuppressiva/Kortikosteroiden. Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und OCREVUS nicht empfohlen. Es ist weitgehend unbekannt, ob die begleitende Anwendung von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben in der klinischen Praxis mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. In den Zulassungsstudien von Ocrelizumab bei MS war die Anwendung von Kortikosteroiden zur Schubbehandlung nicht mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen verbunden.

Bei Aufnahme einer OCREVUS-Behandlung nach immunsuppressiver Therapie oder bei Beginn einer immunsuppressiven Therapie nach einer Behandlung mit OCREVUS sollte das Potenzial für sich überlappende pharmakodynamische Wirkungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Bei der Verordnung von OCREVUS ist Vorsicht geboten und die Pharmakodynamik anderer krankheitsmodifizierender MS-Therapien zu berücksichtigen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit OCREVUS wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während einer Behandlung mit OCREVUS und bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (in klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion 72 Wochen). Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen einer Impfung auf mit OCREVUS behandelte Patienten vor. Ärzte sollen den Immunisierungsstatus von Patienten, die für eine Behandlung mit OCREVUS in Betracht gezogen werden, überprüfen. Für Patienten, die eine Impfung benötigen, sollte die Immunisierung mindestens 6 Wochen vor der ersten Anwendung von OCREVUS abgeschlossen sein. Zu weiteren Informationen zur Immunisierung siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Ocrelizumab-Exposition in utero und Immunisierung von Kindern mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen

Aufgrund möglicher B-Zell-Depletion bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit OCREVUS behandelt wurden, müssen Säuglinge hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht werden. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen soll erst nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Zahl der Säuglinge erfolgen. Sicherheit und Zeitpunkt der Immunisierung sind mit dem zuständigen Kinderarzt zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu natriumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt, da keine Arzneimittelwechselwirkungen, die über die Cytochrom-P450-Enzyme, andere metabolisierende Enzyme oder Transporter vermittelt werden, zu erwarten sind.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit OCREVUS wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Impfungen bei mit OCREVUS behandelten Patienten vor. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Nach einer Behandlung mit OCREVUS über 2

Jahre war der Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen *S. pneumoniae*, Mumps, Röteln (Rubella) und Varizellen im Allgemeinen ähnlich hoch wie zu Beginn der Behandlung.

Immunsuppressiva

Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und OCREVUS nicht empfohlen. Zu Informationen zur Anwendung von Immunsuppressiva vor, während oder nach der Behandlung mit OCREVUS siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation „Behandlung von schwer immunsupprimierten Patienten“.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit OCREVUS und für 12 Monate nach der letzten Infusion von OCREVUS eine Empfängnisverhütung anwenden (siehe unten und Abschnitt 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Schwangerschaft

OCREVUS ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-G1-Subklasse. Von Immunglobulinen ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren können. Es gibt eine begrenzte Menge an Daten zur Anwendung von OCREVUS bei schwangeren Frauen. Zu Säuglingen, die Ocrelizumab ausgesetzt waren, liegen keine Daten zur B-Zell-Zahl vor und die eventuelle Dauer einer B-Zell-Depletion bei Säuglingen ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft anderen anti-CD20-Antikörpern ausgesetzt waren, wurde über eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet. Tierexperimentelle Studien (embryo-fetale Toxizität) deuten auf keine teratogenen Effekte hin. Eine B-Zell-Depletion in utero wurde festgestellt. Eine Reproduktionstoxizität wurde in prä- und postnatalen Entwicklungsstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). OCREVUS soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ocrelizumab oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische und toxikologische Daten von Tieren haben ein Übergehen von Ocrelizumab in die Muttermilch gezeigt (zu Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie mit OCREVUS nicht zu stillen.

Fertilität

Präklinische Daten basierend auf Studien zur männlichen und weiblichen Fertilität bei *Cynomolgus*-Affen lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OCREVUS hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu Dosierungen vor, die höher als die zugelassene intravenöse Dosis von OCREVUS sind. Die höchste Dosis, die bisher bei MS-Patienten untersucht wurde, war 2.000 mg, gegeben als zwei getrennte intravenöse Infusionen von 1.000 mg im Abstand von 2 Wochen (Dosisfindungsstudie der Phase II bei RRMS). Die Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von OCREVUS in den zulassungsrelevanten klinischen Studien. Zu Informationen zum systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), das bei einem mit 2.000 mg OCREVUS behandelten Patienten auftrat, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung; unterbrechen Sie unverzüglich die Infusion und beobachten Sie den Patienten hinsichtlich IRRs (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen OCREVUS und Polyvinylchlorid(PVC)- oder Polyolefin(PO)-Beuteln und intravenösen Infusions-Sets beobachtet. Benutzen Sie zur Verdünnung von OCREVUS keine anderen Verdünnungsmittel, außer jenen, die in Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführt sind, da ihre Anwendung nicht untersucht wurde.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und anschließend für 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusion unmittelbar verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und anschließend 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Kann eine intravenöse Infusion nicht am selben Tag beendet werden, ist die restliche Lösung zu entsorgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Hinweise zur Verdünnung***

OCREVUS soll von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln. Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist oder einzelne Fremdpartikel enthält (zur Beschreibung des Aussehens der Lösung siehe Abschnitt 3 der Fachinformation). OCREVUS muss vor der Anwendung verdünnt werden. Lösungen von OCREVUS zur intravenösen Anwendung sind durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit 0,9%igem Natriumchlorid (300 mg/250 ml oder 600 mg/500 ml) zu einer endgültigen Arzneimittelkonzentration von ca. 1,2 mg/ml zuzubereiten. Die verdünnte Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionssets mit einem 0,2- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter verabreicht werden. Vor Beginn der intravenösen Infusion muss der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur erreichen, um eine Infusionsreaktion aufgrund niedriger Temperatur der verabreichten Lösung zu verhindern.

Beseitigung***Beseitigung nicht verwendeter/abgelaufener Arzneimittel***

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu geschrieben: 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,

wie z.B. schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions = IRRs), einzuleiten und zu überwachen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind in Anhang IId der Produktinformation des EPAR genannt (1, 2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (3).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

OCREVUS ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu Sicherheitsbedenken sind in Tabelle 3-15 unter „Zusätzliche Pharmakovigilanz“ beschrieben.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Identifizierung zusätzlicher Risikofaktoren, Behandlungen oder präventiver Maßnahmen für infusionsbedingte Reaktionen. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings, falls notwendig.
Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz	Weitere Charakterisierung der Inzidenz schwerwiegender Infektionen, die in Zusammenhang mit Ocrelizumab stehen, einschließlich Identifizierung zusätzlicher Risikofaktoren für schwerwiegende Infektionen. Inzidenz und Charakterisierung von Hepatitis-B-Reaktivierung sofern diese auftritt. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig. <u>Open-Label Extension der Studien WA21092, WA21093, WA21493 und WA25046</u> Es wird jährlich ein DSR (drug safety report) verfasst. Dieser dient zur weiteren Charakterisierung des Risikos schwerwiegender Infektionen bezogen auf Art, Ausgang und spezifische Muster der Infektion (z.B. virale Infektion) bei Patienten mit verringerten T-Zell-, Ig- und Neutrophilenwerten. Die Ergebnisse werden im PSUR/PBRER zusammengefasst. <u>Studie BA39730</u> Diese nicht-interventionelle PASS (post-authorization safety study) bei MS-Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt werden, liefert und charakterisiert Langzeitsicherheitsdaten zum Gebrauch von Ocrelizumab bei MS-Patienten. Die Studie bewertet die Ereignisrate von SUEs, einschließlich schwerwiegender Infektionen in Folge einer Ocrelizumab Behandlung von Patienten mit MS. Die Studie vergleicht zudem die Inzidenz jedes schwerwiegenden Sicherheitsereignisses bei MS-Patienten in Behandlung mit Ocrelizumab und MS-Patienten, die mit anderen zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT, disease modifying therapy) behandelt wurden innerhalb derselben Datenquelle (gesamt und falls möglich je DMT). Falls ausreichend Daten verfügbar sind, ist eine exploratorische Zielsetzung dieser Studie, das Sicherheitsprofil von MS-Patienten in Behandlung mit Ocrelizumab mit demjenigen von MS-Patienten ohne krankheitsmodifizierende Therapie zu vergleichen.
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Infektionen in Verbindung mit erniedrigten Immunglobulinen (speziell bei	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Weitere Charakterisierung der Inzidenz schwerwiegender Infektionen, die in Zusammenhang mit Ocrelizumab stehen, einschließlich Identifizierung zusätzlicher Risikofaktoren für schwerwiegende Infektionen. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen
Patienten, die zuvor mit Immunsuppressiva/Immunmodulativa behandelt wurden oder Patienten mit vorliegender Hypogammaglobulinämie)	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p><u>Open-Label Extension der Studien WA21092, WA21093, WA21493 und WA25046</u></p> <p>Es wird jährlich ein DSR (drug safety report) verfasst. Dieser dient zur weiteren Charakterisierung des Risikos schwerwiegender Infektionen bezogen auf Art, Ausgang und spezifische Muster der Infektion bei Patienten mit verringerten T-Zell-, Ig- und Neutrophilenwerten. Die Ergebnisse werden im PSUR/PBRER zusammengefasst.</p>
Hypersensitivitätsreaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Charakterisierung von Hypersensitivitätsreaktionen, die in Zusammenhang mit Ocrelizumab berichtet werden. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.
Malignome einschließlich Mammakarzinom	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz</p>	<p>Charakterisierung der Inzidenz von Malignomen in Ocrelizumab-behandelten Patienten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.</p> <p><u>Open-Label Extension der Studien WA21092, WA21093, WA21493 und WA25046</u></p> <p>Es besteht ein Malignom-Beobachtungsplan. Eine Analyse der klinischen Studiendaten wird zweimal jährlich durchgeführt und im DSR (Drug Safety Report) berichtet. Dies dient zur weiteren Charakterisierung des Malignomrisikos, das jeweils im nächst fälligen PSUR/PBRER zusammengefasst wird. Zusätzliche Daten außerhalb klinischer Studien werden ebenfalls gesammelt.</p> <p><u>Studie BA39730</u></p> <p>Diese nicht-interventionelle PASS (post-authorization safety study) bei MS-Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt werden, liefert und charakterisiert Langzeitsicherheitsdaten zum Gebrauch von Ocrelizumab bei MS-Patienten. Die Studie bewertet die Ereignisrate von SUE, einschließlich Malignomen in Folge einer Ocrelizumab Behandlung von Patienten mit MS. Die Studie vergleicht zudem die Inzidenz jedes schwerwiegenden Sicherheitsereignisses bei MS-Patienten in Behandlung mit Ocrelizumab und MS-Patienten, die mit anderen zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT, disease modifying therapy) behandelt wurden innerhalb derselben Datenquelle (gesamt und falls möglich je DMT). Falls ausreichend Daten verfügbar sind, ist eine exploratorische Zielsetzung dieser Studie, das Sicherheitsprofil von MS-Patienten in Behandlung mit Ocrelizumab mit demjenigen von MS-Patienten ohne krankheitsmodifizierende Therapien zu vergleichen.</p> <p><u>Studie BA29731</u></p> <p>Dies ist eine in den USA durchgeführte Beobachtungsstudie (einschließlich Studie ML39632 (CONFIDENCE), durchgeführt in Deutschland).</p> <p>Primärer Endpunkt dieser Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Inzidenz von Brustkrebs und Malignomen in Folge der ersten Ocrelizumab-Behandlung bei MS-Patienten. <p>Sekundäre Endpunkte der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Mortalitätsrate von Brustkrebs und Malignomen in Folge der ersten Ocrelizumab-Behandlung bei MS-Patienten. • Vergleich der beobachteten Inzidenz und Mortalitätsraten von Brustkrebs und Malignomen zwischen Ocrelizumab-behandelten MS-Patienten und Ocrelizumab-unbehandelten MS-Patienten

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen
		<p>sowie der Allgemeinbevölkerung.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der Ereignisrate aller SUEs in Ocrelizumab-behandelten MS-Patienten.
Beeinträchtigte Immunisierungsreaktion	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz</p>	<p>Charakterisierung der Beeinträchtigung einer Immunisierung bei Ocrelizumab-behandelten MS-Patienten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.</p> <p><u>Studie BN29739</u> Diese multizentrische, randomisierte, Open-Label Studie evaluiert die Immunantwort auf Impfstoffe (Tetanus, 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff, Influenza-Impfstoff und KLH) nach Verabreichung von Ocrelizumab bei Teilnehmern mit schubförmiger MS.</p>
PML	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz</p>	<p>Die routinemäßige Pharmakovigilanz schließt den Gebrauch von Fragebögen (guided questionnaire) ein, um adäquates Follow-Up und Erfassung aller Informationen für PML Verdachtsfälle jeglicher Quelle sicherzustellen. Weitere Charakterisierung der Inzidenz schwerwiegender Infektionen, die in Zusammenhang mit Ocrelizumab berichtet werden, einschließlich Identifizierung zusätzlicher Risikofaktoren, Inzidenz und Charakterisierung von PML, sofern PML-Fälle auftreten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.</p> <p><u>Studie BA39730</u> Diese nicht-interventionelle PASS (post-authorization safety study) bei MS-Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt werden, liefert und charakterisiert Langzeitsicherheitsdaten über den Gebrauch von Ocrelizumab bei MS-Patienten. Die Studie bewertet die Eventrate von SUEs, einschließlich schwerwiegender Infektionen in Folge von Ocrelizumab Behandlung in Patienten mit MS. Die Studie vergleicht zudem die Inzidenz jedes schwerwiegenden Sicherheitsevents zwischen Ocrelizumab-behandelten MS-Patienten und MS-Patienten, die mit anderen zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT, disease modifying therapy) behandelt wurden innerhalb derselben Datenquelle (gesamt und falls möglich je DMT). Falls ausreichend Daten verfügbar sind, ist eine exploratorische Zielsetzung dieser Studie, das Sicherheitsprofil von Ocrelizumab behandelten MS-Patienten mit demjenigen von MS-Patienten ohne krankheitsmodifizierenden Therapien zu vergleichen.</p> <p><u>Open-Label Extension der Studien WA21092, WA21093, WA21493 und WA25046</u> Es wird jährlich ein DSR (drug safety report) verfasst. Dieser dient zur weiteren Charakterisierung des Risikos schwerwiegender Infektionen bezogen auf Art, Ausgang und spezifischen Mustern der Infektion (z.B. virale Infektion) bei Patienten mit erniedrigten T-Zell-, Ig- und Neutrophilenwerten. Die Ergebnisse werden im PSUR/PBRER zusammengefasst.</p>
Fehlende Informationen		
Behandlung von schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Bewertung und Charakterisierung der Schwangerschaftsverläufe und Folgen für die Säuglinge von Frauen, die innerhalb 6 Monaten vor der angenommenen Empfängnis oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Schwangerschaft mit Ocrelizumab behandelt wurden.</p> <p>Bewertung und Charakterisierung der Folgen für Säuglinge, deren Mütter während der Stillzeit mit Ocrelizumab behandelt wurden.</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p>Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig. Die routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen enthalten den Gebrauch spezieller Schwangerschafts- und Säuglingsgesundheitsfragebögen (guided questionnaire).</p> <p><u>Studie BA39732</u> Diese nicht-interventionelle PASS beurteilt und charakterisiert Schwangerschaftsverläufe und Folgen für die Säuglinge (bis zum ersten Lebensjahr) von Frauen, die innerhalb 6 Monaten vor der angenommenen Empfängnis oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Schwangerschaft mit Ocrelizumab behandelt wurden.</p> <p><u>Studie WA40063</u> Schwangerschaftsregister zur Beurteilung der Folgen für Mütter, Föten und Säuglinge der mit Ocrelizumab-behandelten Frauen mit MS.</p> <p><u>Studie 17-1133</u> Erweiterte nicht-klinische prä- und postnatale Entwicklungsstudie in Cynomolgus Affen zur Beurteilung des Immunisierungsstatus der Neugeborenen von Ocrelizumab-behandelten Müttern.</p>
Behandlung von pädiatrischen Bevölkerungsgruppen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Ocrelizumab bei pädiatrischen Patienten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.
Behandlung von Patienten über 55 Jahren (einschließlich älterer Menschen)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p>Unterstützung der Benefit-Risiko-Charakterisierung von Ocrelizumab bei Patienten über 55 Jahren. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.</p> <p><u>Studie WA40404</u> Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase IIIb Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab bei Erwachsenen mit PPMS im späteren Erkrankungsstadium.</p>
Langzeitsicherheit der Ocrelizumab Behandlung	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p>Charakterisierung des Langzeitsicherheitsprofils von Ocrelizumab. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.</p> <p><u>Studie ML39632 (CONFIDENCE):</u> Sicherheit und Wirksamkeit von Ocrelizumab unter realen Bedingungen.</p> <p><u>Studie BA39730</u> Diese nicht-interventionelle PASS (post-authorization safety study) bei MS-Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt werden, liefert und charakterisiert Langzeitsicherheitsdaten zum Gebrauch von Ocrelizumab bei MS-Patienten. Die Studie bewertet die Ereignisrate von SUEs, einschließlich schwerwiegender Infektionen in Folge einer Ocrelizumab Behandlung von Patienten mit MS. Die Studie vergleicht zudem die Inzidenz jedes schwerwiegenden Sicherheitsereignisses bei MS-Patienten in Behandlung mit Ocrelizumab und MS-Patienten, die mit anderen zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT, disease modifying therapy) behandelt innerhalb derselben Datenquelle (gesamt und falls möglich je DMT).</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen
		<p><u>Studie BA29731</u> Dies ist eine in den USA durchgeführte Beobachtungsstudie. Primärer Endpunkt dieser Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Bestimmung der Inzidenz von Brustkrebs und Malignomen in Folge der ersten Ocrelizumab-Behandlung bei MS-Patienten. <p>Sekundäre Endpunkte der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Bestimmung der Mortalitätsrate von Brustkrebs und Malignomen in Folge der ersten Ocrelizumab-Behandlung bei MS-Patienten. · Vergleich der beobachteten Inzidenz und Mortalitätsraten von Brustkrebs und Malignomen zwischen Ocrelizumab-behandelten MS-Patienten und Ocrelizumab-unbehandelten MS-Patienten sowie der Allgemeinbevölkerung · Bestimmung der Eventrate aller SUEs in Ocrelizumab-behandelten MS-Patienten <p><u>Studie WA40404</u> Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase IIIb Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab bei Erwachsenen mit PPMS im späteren Erkrankungsstadium.</p>
Gleichzeitiger Gebrauch von immunsuppressiver/immunmodulativer Medikation (außer Steroide für akute Schübe)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Charakterisierung des Sicherheitsprofils bei Patienten, die Ocrelizumab gleichzeitig mit weiteren immunsuppressiven/immunmodulativen Medikamenten (außer Steroide für akute Schübe) erhielten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.
Sicherheit von Ocrelizumab folgend auf immunsuppressive/immunmodulative DMTs (außer beta Interferone und Glatirameracetat)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p>Charakterisierung des Sicherheitsprofils bei Patienten, die Ocrelizumab folgend auf immunsuppressive/immunmodulative DMTs (außer beta Interferone und Glatirameracetat) erhielten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.</p> <p><u>Studien MN30035 und MA30005</u> Diese Open-Label Studien beurteilen die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab bei Teilnehmern mit RRMS, die zuvor suboptimal auf eine adäquate DMT Therapie angesprochen haben. Die Teilnehmer erhalten eine Initialdosis von zwei Infusionsgaben je 300 mg (insgesamt 600 mg) Ocrelizumab mit 14-tägigem Abstand. Dieser Initialdosis folgt alle 24 Wochen eine 600 mg Infusion für die Dauer der Studie. Die Studiendauer beträgt 96 Wochen.</p> <p><u>Studie ML39632 (CONFIDENCE):</u> Sicherheit und Wirksamkeit von Ocrelizumab unter realen Bedingungen.</p> <p><u>Studie BA39730</u> Art und Dauer der DMTs, die vor Ocrelizumab-Behandlung verabreicht wurden, werden analysiert. Zudem werden erläuternde Informationen über die Art und Dauer der DMTs, die vor Ocrelizumab-Behandlung verabreicht wurden, zur Verfügung gestellt. Die Rolle früher verabreichter DMTs als Risikofaktor für folgende immunbezogene Risiken wird in multivarianten adjustierten Regressionsmodellen und stratifizierten Analysen untersucht.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen
Sicherheit von immunsuppressiver/immunmodulativer DMTs folgend auf Ocrelizumab Behandlung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Charakterisierung des Sicherheitsprofils bei Patienten, die immunsuppressive/immunmodulative DMTs folgend auf eine Ocrelizumab-Behandlung erhielten. Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsrisikos, einschließlich Revision des Labellings falls notwendig.
Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Fachinformation von Ocrelizumab (1), EPAR (2) und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS®, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR): Ocrelizumab; 2018.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. THE CORE RISK MANAGEMENT PLAN FOR OCRELIZUMAB / OCREVUS®; [Version 2.0]; 2017.