

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocrelizumab (OCREVUS[®])

Roche Pharma AG

Modul 4A

*Erwachsene Patienten mit aktiver
schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)*

Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	67
4.3.1.3.1.1 Krankheitsschübe.....	69
4.3.1.3.1.2 Fortschreiten der Behinderung	82
4.3.1.3.1.3 Fatigue	113
4.3.1.3.1.4 Depression	125

4.3.1.3.1.5	Gesundheitszustand	129
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	139
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit	168
4.3.1.3.1.8	Mortalität	192
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	193
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	196
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	208
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	208
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	208
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	208
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	208
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	209
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	211
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	211
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	211
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	211
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	212
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	212
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	213
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	215
4.3.2.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	215
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	215
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	215
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	217
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	226
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	226
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	226
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	226
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	226
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	227
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	228
4.7	Referenzliste.....	228
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		236
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		239

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	241
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	242
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	251
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	270
Anhang 4-G : Abbildungen zu Sensitivitäts-/ergänzende Analysen und Verträglichkeitsendpunkten	281

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien anhand des PICO-Schemas.....	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien anhand des PICO-Schemas.....	24
Tabelle 4-3: Vergleich der Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT mit Ocrelizumab nach dem Model der IPD-Metaanalyse	42
Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der OPERAI/II in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten.....	49
Tabelle 4-5: Anzahl durchgeführter Interaktionstests	51
Tabelle 4-6: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau	52
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Ocrelizumab	57
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Ocrelizumab	57
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Ocrelizumab	60
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit Ocrelizumab	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Ocrelizumab.....	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Ocrelizumab.....	63
Tabelle 4-13: Charakterisierung der (Gesamt-)Studienpopulationen – RCT mit Ocrelizumab	63
Tabelle 4-14: Anteile der Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 in OPERA I und OPERA II	65
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Ocrelizumab.....	66
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Ocrelizumab.....	67
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschübe.....	69
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschübe in RCT mit Ocrelizumab	70
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Jährliche Schubrate aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I.....	72
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Jährliche Schubrate aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II....	72
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	74
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schubs aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I.....	76
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schubs aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II	76
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schubs aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II	77

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Anteil Patienten ohne Schub aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	78
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil Patienten ohne Schub aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	78
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil Patienten ohne Schub aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	79
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schübe nach Schweregrad aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I	80
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schübe nach Schweregrad aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II	80
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Schübe nach Schweregrad aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	81
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Fortschreiten der Behinderung	82
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fortschreiten der Behinderung in RCT mit Ocrelizumab	83
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -OPERA I	84
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	86
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – Metaanalyse OPERA I/II.....	90
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	93
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II.....	93
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	94
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	95
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	95
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	95
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	98
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	98
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	98
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	101

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	101
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	102
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	103
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	103
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	104
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	105
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	105
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	106
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	107
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	107
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	108
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert SDMT aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 – OPERA I.....	109
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert SDMT aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 – OPERA II	109
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert SDMT aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 – IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	110
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Zeit bis LCVA-24-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	111
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis LCVA-24-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	111
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis LCVA-24-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	112
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue	113
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fatigue in RCT mit Ocrelizumab	114
Tabelle 4-65: Anteil der Patienten mit Bewertung für MFIS.....	114
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (MID 20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I.....	115

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (MID 20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II	115
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	117
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	118
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	118
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	118
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I	119
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II	119
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	120
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Veränderung kognitive MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I	121
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Veränderung kognitive MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	121
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Veränderung kognitive MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	121
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Veränderung physische MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I	122
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Veränderung physische MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	122
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Veränderung physische MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	122
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I	123
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	123
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	123
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Depression	125
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Depression in RCT mit Ocrelizumab	125
Tabelle 4-86: Anteil der Patienten mit Bewertung für CES-D-Skala	126
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Veränderung CES-D-Skala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I	127

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Veränderung CES-D-Skala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	127
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Veränderung CES-D-Skala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	127
Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand	129
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand in RCT mit Ocrelizumab	130
Tabelle 4-92: Anteil der Patienten mit Bewertung für EQ-5D-VAS	130
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	131
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	131
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	133
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	135
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	135
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	135
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	137
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	137
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	137
Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität... ..	139
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Ocrelizumab	140
Tabelle 4-104: Anteil der Patienten mit Bewertung für SF-36	141
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	142
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	142
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II	144
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	146
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	146

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Anteil Patienten Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	146
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	148
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II.....	148
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	148
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I.....	150
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	150
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	151
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I.....	151
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	152
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	152
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Schmerzen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I.....	153
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Schmerzen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II.....	153
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Schmerzen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	154
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I.....	154
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II	155
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	155
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	156
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II.....	156

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	158
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I.....	159
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	159
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	159
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	161
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	161
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	161
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Vitalität aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I.....	163
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Vitalität aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II.....	163
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Vitalität aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	164
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I.....	164
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II.....	164
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	165
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA I.....	165
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA II.....	165
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	166
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA I	166
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA II	166
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II.....	167
Tabelle 4-147: Operationalisierung von Verträglichkeit	168

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Ocrelizumab	170
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I	171
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	172
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	173
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	176
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	177
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II	178
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	180
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	181
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	182
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	183
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	184
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	185
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I	188
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II	189
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II	190
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen - RCT – Detailanalyse für Subgruppen mit p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$ und > 10 Patienten bzw. 10 Ereignissen in TTE-Analysen auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II	195
Tabelle 4-165: Zusammenfassung für Krankheitsschübe	197
Tabelle 4-166: Zusammenfassung für Fortschreiten der Behinderung	197
Tabelle 4-167: Zusammenfassung für Fatigue	197
Tabelle 4-168: Zusammenfassung für Depression	198
Tabelle 4-169: Zusammenfassung für Gesundheitszustand	198

Tabelle 4-170: Zusammenfassung für körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität	199
Tabelle 4-171: Zusammenfassung für mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	199
Tabelle 4-172: Zusammenfassung für Verträglichkeit.....	200
Tabelle 4-173: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	209
Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	209
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	210
Tabelle 4-177: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	210
Tabelle 4-178: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	212
Tabelle 4-179: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	212
Tabelle 4-180: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
Tabelle 4-181: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-182: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	226
Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPERA I.....	252
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPERA II	261
Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für OPERA I und OPERA II.....	271

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Ocrelizumab	58
Abbildung 2: IPD-Metaanalyse für „Jährliche Schubrate“; Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: $P = 0,9538$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$)	73
Abbildung 3: IPD-Metaanalyse für Jährliche Schubrate; RMS1 (Heterogenität: $P = 0,7415$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$)	73
Abbildung 4: IPD-Metaanalyse für Jährliche Schubrate; RMS2 (Heterogenität: $P = 0,3687$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$)	74
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I – Gesamtstudienpopulation.....	85
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I – RMS1	85
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I – RMS2	86
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II – Gesamtstudienpopulation	87
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II – RMS1	87
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II – RMS2.....	88
Abbildung 11: Forest Plot für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: $P = 0,7825$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$).....	89
Abbildung 12: Forest Plot für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -Metaanalyse OPERA I/II – RMS1 (Heterogenität: $P = 0,9207$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$)	89
Abbildung 13: Forest Plot für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -Metaanalyse OPERA I/II – RMS2 (Heterogenität: $P = 0,5079$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$)	90
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation	91
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1.....	91
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2.....	92
Abbildung 17: Anteile Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation.....	96
Abbildung 18: Anteile Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1	96

Abbildung 19: Anteile CDP-24 (ohne Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2.....	97
Abbildung 20: Anteile Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation.....	99
Abbildung 21: Anteile Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1	99
Abbildung 22: Anteile Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2	100
Abbildung 23: Forest Plot für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: $P = 0,7965$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0$ %)	116
Abbildung 24: Forest Plot für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1 (Heterogenität: $P = 0,8866$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0$ %)	116
Abbildung 25: Forest Plot für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2 (Heterogenität: $P = 0,9781$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = NA$ %).....	117
Abbildung 26: Forest Plot für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: $P = 0,2376$ (p-Wert des Interaktionsterms (Behandlungsarm*Studie) auf IPD), $I^2 = 25$ %) .	132
Abbildung 27: Forest Plot für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -RMS1 (Heterogenität: $P = 0,8669$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0$ %).....	132
Abbildung 28: Forest Plot für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -RMS2 (Heterogenität: $P = 0,0098$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 85,39$ %).....	133
Abbildung 29: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: $P = 0,5289$ (p-Wert des Interaktionsterms (Behandlungsarm*Studie) auf IPD), $I^2 = 0$ %).....	143
Abbildung 30: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS1 (Heterogenität: $P = 0,7871$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0$ %)	143
Abbildung 31: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS2 (Heterogenität: $P = 0,1277$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 65,11$ %)	144
Abbildung 32: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; Gesamtstudienpopulation.....	157
Abbildung 33: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS1; Heterogenität: $P = 0,6948$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0$ %	157

Abbildung 34: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS2; Heterogenität: $P = 0,5707$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$ 157

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	9-Hole Peg Test
AESI	Adverse Events of Special Interest
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body Mass Index
CDP	Confirmed Disability Progression
CES-D-Skala	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CS	Corticosteroide
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EDSS	Expanded Disability Severity Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
HR	Hazard Ratio
ICH E6	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Good Clinical Practice
ICH E9	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Statistical Principles for Clinical Trials
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN beta-1a	Interferon beta-1a
IFN beta-1b	Interferon beta-1b
INN	International Non-proprietary Name
IPD	Individual Patient Data
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
i.v.	intravenös
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LCVA	Low Contrast Visual Acuity
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale

Abkürzung	Bedeutung
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed-effects Model for Repeated Measures
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI-CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	not evaluable (nicht bewertbar; nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar)
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test 3 seconds
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose
RMS1	Population der RMS-Patienten, die bislang keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und RMS-Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
RMS2	Population der RMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
RoW	Rest of World
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modality Test
s.c.	Subkutan
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SF-36 MCS	Short Form 36 Health Survey Questionnaire, Mental Component Summary
SF-36 PCS	Short Form 36 Health Survey Questionnaire, Physical Component Summary
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	MedDRA Standardised Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
TTE-Analysen	Time-to-Event-Analysen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Mit Ocrelizumab steht erstmals ein MS-Arzneimittel zur Verfügung, das aufgrund seiner Wirksamkeit auf Schubrate, Behinderungsprogression, Lebensqualität und seiner guten Verträglichkeit bei allen Patienten mit aktiver RMS eingesetzt werden kann.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Ocrelizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) im Vergleich zu Interferon beta-1a (IFN beta-1a) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den beiden Patientenpopulationen

- RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Datenquellen

Diese Fragestellung wird basierend auf den Zulassungsstudien OPERA I und OPERA II beantwortet. OPERA I und OPERA II sind identisch geplante, randomisierte, verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Studiendauer von jeweils 96 Wochen. Durch die IPD-Metaanalyse von OPERA I und OPERA II basiert die Bewertung auf Evidenz der Stufe 1a.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien anhand des PICO-Schemas

	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)	Andere Populationen
Intervention	Ocrelizumab gemäß Zulassung	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	IFN beta-1a, IFN beta-1b, Glatirameracetat (GA), Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab	Andere Vergleichstherapien
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit oder Mortalität	Andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Anderer Studientyp
Studiendauer	Mindestens 12 Monate	Weniger als 12 Monate
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Andere Publikationstypen oder Studienregistereintrag ohne Ergebnisse

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung anhand der Studienprotokolle und Studienberichte vorgenommen (1). Die IPD (individual patient data)-Metaanalyse von OPERA I und OPERA II erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ocrelizumab ist das erste Arzneimittel, das sowohl für Patienten mit aktiver RMS (RMS1) als auch Patienten mit hochaktiver RMS trotz Vorbehandlung (RMS2) einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigt.

Patientenpopulation mit aktiver RMS (RMS1)

Ocrelizumab zeigt bei Patienten mit RMS1 im Vergleich zur ZVT

- eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate,
- eine deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung und
- eine bessere Verträglichkeit.

Außerdem reduziert Ocrelizumab in der Patientenpopulation RMS1 das Risiko für die Verschlechterung des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Patientenpopulation mit hochaktiver RMS trotz Vorbehandlung (RMS2)

Ocrelizumab zeigt bei Patienten mit RMS2 im Vergleich zur ZVT

- eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate und
- eine bessere Verträglichkeit.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ocrelizumab ist das erste Arzneimittel, welches für alle Patienten mit aktiver RMS und hochaktiver RMS trotz Vorbehandlung im Vergleich mit einem aktiven Komparator (IFN beta-1a) einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit und ein gutes Verträglichkeitsprofil zeigt. Die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung zweier RCT mit einem Beleg eingeschätzt. In der Gesamtschau ergibt sich für Ocrelizumab in beiden Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Welchen Zusatznutzen zeigt Ocrelizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) im Vergleich zu Interferon beta-1a (IFN beta-1a) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den beiden Patientenpopulationen

- RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie?

Diese Fragestellung wird basierend auf den Zulassungsstudien OPERA I und OPERA II beantwortet. OPERA I und OPERA II sind identisch geplante, randomisierte, verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Studiendauer von jeweils 96 Wochen.

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS).

Intervention

Gemäß Fachinformation besteht die Behandlung mit Ocrelizumab aus Gaben von 600 mg Ocrelizumab intravenös (i.v.) alle sechs Monate. Die initiale Gabe von 600 mg wird in zwei separaten Infusionen von je 300 mg im Abstand von zwei Wochen gegeben. Die nachfolgenden Gaben werden als einzelne Infusion von 600 mg alle sechs Monate appliziert (2).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 02.12.2016 für das Anwendungsgebiet RMS mit den beiden Subpopulationen RMS1 und RMS2 folgende ZVT benannt:

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

Der G-BA bewertet sowohl die genannten Basistherapeutika als auch die beiden Darreichungsformen des Wirkstoffes IFN beta-1a als gleichwertig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes (3).

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- Krankheitsschübe (Morbidität)
- Fortschreiten der Behinderung (Morbidität)
- Fatigue (Morbidität)
- Depression (Morbidität)
- Gesundheitszustand (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit
- Todesfälle (Mortalität)

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Es werden ausschließlich RCT (mindestens Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Durch die IPD-Metaanalyse von OPERA I und OPERA II basiert die Bewertung auf Evidenz der Stufe 1a.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien anhand des PICO-Schemas

	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)	Andere Populationen
Intervention	Ocrelizumab gemäß Zulassung	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	IFN beta-1a, IFN beta-1b, Glatirameracetat, Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab	Andere Vergleichstherapien
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit oder Mortalität	Andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Anderer Studientyp
Studiendauer	Mindestens 12 Monate	Weniger als 12 Monate
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Andere Publikationstypen oder Studienregistereintrag ohne Ergebnisse

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen der Fragestellung zum medizinischen Nutzen (siehe 4.2.1). Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von zwölf Monaten entspricht dem etablierten Vorgehen bei Nutzenbewertungen im Bereich der MS (4–6).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet RMS zu identifizieren, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt. Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und Embase bestehen aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter (7) verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts ProQuest Dialog angepasst wurde. Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen. In den Cochrane Datenbanken wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft: auf eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde verzichtet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unter-

nehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherchen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Es wurden jeweils zunächst alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels einzeln gesucht und die Trefferzahlen dokumentiert. Abschließend wurden nur diejenigen Begriffe, die zu Treffern führten, miteinander kombiniert und die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Auf eine Einschränkung auf eine Indikation wurde verzichtet. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Da die Suchoberfläche von PharmNet.Bund nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen, wurden in diesem Fall mehrere Recherchen durchgeführt und die Ergebnisse abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die jeweilige Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Anhang 4-C). Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt und, soweit nötig, ein Konsens gefunden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (1). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Sowohl eine studienbezogene als auch eine endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Von einem hohen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Studienergebnisse in "unverzerrter" Darstellung zu anderen Schlussfolgerungen führen könnten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für randomisierte kontrollierte Studien.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den pivotalen Studien OPERA I und OPERA II zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Geografische Region
 - Ethnie
 - Körpergewicht
 - Body Mass Index (BMI)
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Expanded Disability Severity Scale (EDSS) als Maß der Krankheitsschwere
 - Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen
 - Zeit seit RMS-Diagnose
 - Anzahl der Schübe im Jahr vor Studienbeginn
 - Anzahl der Schübe in den zwei Jahren vor Studienbeginn
 - Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen
 - Vorbehandlung mit Arzneimitteln zur Behandlung der MS

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Krankheitsschübe (Morbidität)
- Fortschreiten der Behinderung (Morbidität)
- Fatigue (Morbidität)
- Depression (Morbidität)
- Gesundheitszustand (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit
- Todesfälle (Mortalität)

Evidenzbasis

Das Anwendungsgebiet der schubförmigen Multiplen Sklerose umfasst zwei Patientenpopulationen:

- RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die Studien OPERA I und OPERA II beinhalten sowohl RMS1- als auch RMS2-Patienten. Die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation RMS1 basiert auf der IPD-Metaanalyse der Gesamtstudienpopulationen von OPERA I und OPERA II, da der Anteil der RMS1-Patienten in den Einzelstudien, der IPD-Metaanalyse und in den Studienarmen jeweils mehr als 80 Prozent beträgt. Ergänzend zur Gesamtstudienpopulation werden auch die Ergebnisse für die Patientenpopulation RMS1 dargestellt, um die Konsistenz der Ergebnisse aufzuzeigen (8). Der Anteil von Patienten mit RMS2 beträgt in den Einzelstudien, der IPD-Metaanalyse und in den Studienarmen jeweils ungefähr 13 Prozent (siehe Tabelle 4-14). Die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation RMS2 basiert auf der IPD-Metaanalyse der RMS2-Populationen aus OPERA I und OPERA II. Um das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab für die größtmögliche Patientenzahl abzubilden, erfolgt dessen Bewertung auf Basis der IPD-Metaanalyse der Gesamtstudienpopulationen von OPERA I und OPERA II. Zur Darstellung der Konsistenz werden alle Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population, jeweils für die Einzelstudien und die IPD-Metaanalyse, dargestellt.

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte basiert auf einer Hauptanalyse und Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen. Die Hauptanalyse stellt dabei die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu stützen, werden verschiedene Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt (siehe 4.2.5.4). Die Operationalisierungen werden in Kapitel 4.3.1.3.1 beschrieben und berücksichtigen vorhan-

dene Schwellenwerte für die klinische Relevanz. Die nachfolgend beschriebenen Endpunkte, Instrumente und Relevanzschwellen gelten sowohl für die Patientenpopulation RMS1 als auch die Patientenpopulation RMS2.

Krankheitsschübe

Krankheitsschübe sind unvorhersehbare neue oder reaktivierte klinische/neurologische Ausfälle und Symptome, für die andere Ursachen wie z. B. eine Infektion oder Fieber ausgeschlossen sein müssen. Die Symptomatik muss mindestens 24 Stunden anhalten und mit einer objektiven neurologischen Verschlechterung einhergehen. Die Verschlechterung muss sich auf EDSS-spezifische funktionelle Systeme (pyramidal, Gehfähigkeit, zerebral, Hirnstamm, sensorisch oder visuell) beziehen. Zudem muss den Symptomen ein stabiler neurologischer Status über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen vorausgehen. Krankheitsschübe unterscheiden sich stark von Patient zu Patient, da Ausmaß und Bild von Größe und Lage der Schädigung im zentralen Nervensystem abhängen. Häufige Manifestationen sind Taubheitsgefühl, Schmerz, Lähmungserscheinung oder Sehstörung (9). Diese Funktionseinschränkungen können zwischen Wochen bis Monate andauern (10) oder auch zu anhaltender Behinderungsprogression führen (11) und stellen für den Patienten eine große Belastung dar (12–14). Die Verringerung der Anzahl von Schüben, das Hinauszögern des nächsten Schubs, die Erhöhung des Anteils schubfreier Patienten und die Reduktion schwerer Schübe stellen patientenrelevante Endpunkte dar (3, 6).

Die Bewertung des Endpunktes Krankheitsschübe basiert auf folgender Hauptanalyse:

- Jährliche Schubrate

Die Hauptanalyse berücksichtigt die etablierten Kriterien für die klinische Relevanz (Anstieg um mindestens einen halben Punkt der EDSS, zwei Punkte in einem funktionellen System der EDSS oder einem Punkt in zwei oder mehr Systemen der EDSS) (5, 6, 15). Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen betrachten weitere schubbezogene Operationalisierungen (siehe 4.2.5.4 und 4.3.1.3.1.1)

Fortschreiten der Behinderung

Die im Krankheitsverlauf der MS fortschreitende Behinderung stellt für Patienten mit RMS einen wesentlichen Faktor dar, der den langfristigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität bestimmt (16). Eine Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt. Behinderungsprogression wird im klinischen Alltag standardisiert mittels EDSS und dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) erhoben und damit der Schweregrad der Behinderung festgestellt. Beide Skalen stellen etablierte und akzeptierte Instrumente für die Beurteilung des Grades der Behinderung dar (3, 6, 17, 18).

Das Fortschreiten der Behinderung ist eine schwerwiegende Folgekomplikation, weil irreversible und für den Patienten bedeutsame Beeinträchtigungen der körperlichen und/oder kognitiven Funktionsfähigkeit vorliegen. Im Sinne der ICH-Guideline zur Good Clinical Practice handelt es sich damit um ein schwerwiegendes Ereignis (19).

Die Bewertung des Endpunktes Fortschreiten der Behinderung basiert auf folgender Hauptanalyse:

- Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten EDSS-Behinderungsprogression (Zeit bis CDP-24; CDP, Confirmed Disability Progression (ohne Imputation))

Die Hauptanalyse ist über den EDSS operationalisiert, weil dies das etablierte Instrument zur Messung der Behinderungsprogression ist (15) und berücksichtigt die etablierten Kriterien für die klinische Relevanz (patientenindividuelle Verschlechterung um ≥ 1 EDSS-Punkte vom Ausgangswert bei EDSS $\leq 5,5$ bzw. Verschlechterung um $\geq 0,5$ EDSS-Punkte vom Ausgangswert bei EDSS $> 5,5$)(siehe 4.3.1.3.1.2). Jede Überschreitung dieser Relevanzschwellen gilt als patientenrelevante Einschränkung von Bewegungsfähigkeit und/oder Kognition. Die Grenze von 5,5 stellt den Übergang von „gehfähig“ zu „deutlich eingeschränkt gehfähig“ dar. Die Sensitivitäts-/ergänzende Analysen verwenden EDSS- und MSFC-basierte Operationalisierungen und sind in Kapitel 4.2.5.4 und 4.3.1.3.1.2 beschrieben. Die Darstellung der MSFC-Komponenten beinhaltet die Darstellung des Symbol Digit Modality Tests (SDMT) und der Low Contrast Visual Acuity (LCVA) (20, 21). Beide Instrumente gelten als sinnvolle Ergänzung des MSFC (16).

Fatigue

Fatigue ist das am häufigsten berichtete Symptom der MS und betrifft bis zu 80 % der Patienten (22–25). Es wird im Allgemeinen als eine Art Erschöpfung, Fehlen von Energie oder als Abgeschlagenheit wahrgenommen (26, 27). Fatigue schränkt viele Bereiche des täglichen Lebens ein und verhindert oft, einem normalen (Arbeits-)Alltag nachzugehen (26–28). Ziel der Behandlung kann sowohl eine Verbesserung der Fatigue als auch eine fehlende Verschlechterung der Fatigue bei einem gleichzeitig fortschreitenden Verlauf der MS sein. So ist nicht nur die Progression der Fatigue, sondern auch die Verbesserung ein patientenrelevanter Endpunkt (6, 29). Nach Learmonth et al. 2013 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung ab 20,2 Punkten vor (22).

In OPERA I und OPERA II wurde die Fatigue durch den etablierten und validierten Patientenfragebogen Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) erhoben (22, 30–32).

Die Bewertung des Endpunktes Fatigue anhand des MFIS von Studienbeginn bis zu Woche 96, basiert auf folgender Hauptanalyse:

- Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation))

Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen verwenden a) den „Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation)“, b) eine Analyse mit konservativer Non-Responder-Imputation und c) Veränderungen vom Ausgangswert in den MFIS-Subskalen.

Depression

Patienten mit MS weisen häufig psychische Symptome auf, von denen die Symptome einer Depression, mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 50 %, die häufigsten und am stärksten

belastenden sind (33, 34). In OPERA I und OPERA II wird die Depression durch den validierten Depressionsfragebogen CES-D gemessen (35, 36). Die Verringerung des Ausmaßes der Depression stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar (29, 37).

Die Bewertung des Endpunktes Depression basiert auf der folgenden Hauptanalyse:

- Veränderung vom Ausgangswert der CES-D-Skala

Die Hauptanalyse basiert auf einer Analyse der Depression anhand der Durchschnittswerte des CES-D von Studienbeginn bis zu Woche 96.

Gesundheitszustand

Der Erhalt des Gesundheitszustandes stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (1, 8).

In OPERA I und OPERA II wurde der allgemeine Gesundheitszustand anhand der akzeptierten visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben (6, 38–40). Die Beurteilung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS ist ein patientenrelevanter Endpunkt (37). Nach Pickard et al. 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung vor, wenn die Abweichung Werte von 7 oder 10 mm betragen (41). Diese Schwellenwerte (MID, Minimal Important Difference) wurden in verschiedenen Verfahren vom G-BA akzeptiert (42–44).

Die Bewertung des Endpunktes Gesundheitszustand basiert auf folgender Hauptanalyse:

- Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)
(Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation))

Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen verwenden a) eine konservativen Non-Responder-Imputation und b) die alternative MID von 7 mm.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt oder die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (29, 8, 45).

In OPERA I UND OPERA II wird die Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den etablierten, validierten, generischen Lebensqualitätsfragebogen SF-36v2 gemessen (46). Der SF-36 unterteilt körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala, PCS, Physical Component Summary) und mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mentale Summenskala, MCS, Mental Component Summary). Der Schwellenwert von 5 Punkten basiert auf der von Norman et al. empfohlenen halben Standardabweichung und wird auch vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (47, 48).

Die Bewertung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf folgenden Hauptanalysen:

- Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)
(Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation))
- Anteil Patienten mit einer SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)
(Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation))

Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen verwenden a) die Auswertung mit einer konservativen Non-Responder-Imputation, b) eine alternative MID (3,4 im PCS bzw. 4,6 im MCS) sowie c) Veränderungen vom Ausgangswert der SF-36-Komponenten (siehe 4.2.5.4 und 4.3.1.3.1.6).

Verträglichkeit

Um das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab in Hinblick auf patientenrelevante sowie medizinisch und therapeutisch bedeutsame Ereignisse zu beschreiben, basiert die Bewertung auf der in mehreren Kategorien gemessenen generellen Verträglichkeit und weiteren ausgewählten unerwünschten Ereignissen (UE).

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Weitere UE setzen sich aus folgenden Analysen zusammen:

UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)

UE von speziellem Interesse sind UE der Prüfmedikation (Ocrelizumab), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischen und vorliegenden klinischen Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden. UE von speziellem Interesse stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz besonders wichtig ist. Folgende UE von speziellem Interesse wurden für Ocrelizumab in der Indikation RMS definiert: Infusionsbedingte Reaktionen (IRR), Infektionen, schwerwiegende Infektionen, Malignome und Prä-Malignome. Gemäß Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) stellen Depressionen und Suizidgedanken häufig auftretende UE der IFN beta-1a-Therapie dar (2). UE, die suizidale Verhaltensweisen abbilden (Suizidgedanken, Suizidversuch und Depression suizidal) wurden daher ebenfalls als UE von speziellem Interesse definiert.

Sehr häufige Nebenwirkungen der ZVT

Neben den UE von speziellem Interesse werden die gemäß Fachinformation IFN beta-1a Abschnitt 4.8 sehr häufig (Inzidenz $\geq 10\%$) auftretenden sowie relevanten Nebenwirkungen der ZVT analysiert. Das sind die UE grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle.

UE \geq 5 % mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen

Darüber hinaus werden alle UE, die in mindestens einem der beiden Studienarme mit einer Inzidenz von \geq 5 % sowie mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen in der IPD-Metaanalyse der Sicherheitspopulationen von OPERA I und OPERA II aufgetreten sind, dargestellt.

Durch dieses Vorgehen wird das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab umfassend und im Vergleich zu dem Verträglichkeitsprofil der ZVT IFN beta-1a adäquat dargestellt.

Die weiteren UE werden nach medizinischen Kategorien sortiert tabellarisch zusammengefasst. Folgende Kategorien mit den zugehörigen UE werden dargestellt:

- Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse
 - Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Rötungen an der Injektionsstelle
- Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome
 - Grippeähnliche Symptome
 - Kopfschmerzen
 - Muskelschmerzen
- Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen
 - Nasopharyngitis
 - Infektionen der oberen Atemwege
- Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Suizidgedanken, suizidales Verhalten, selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht
 - Malignome und Prä-Malignome

Todesfälle (Mortalität)

Der Endpunkt Todesfälle wird durch die Gesamtrate der Todesfälle, die nicht UE-bedingt sind, abgebildet. Da sich hieraus ein direkter Patientennutzen bzw. -schaden ableiten lässt, stellt die Mortalität für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eine wichtige Bewertungsgrundlage dar (49). Die MS ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die mit zunehmender Morbidität einhergeht, jedoch nicht zwangsläufig früher zum Tod führt. Aus diesem Grund wurde das Gesamtüberleben in OPERA I und OPERA II nicht als Studienendpunkt definiert.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Gesamtstudienpopulation und den beiden Teilpopulationen RMS1 und RMS2, die nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet wurden. Für die statistische Auswertung wurden die Patienten dem ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Bewertung für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Gesamtstudienpopulation (Safety-Population), d.h. auf allen Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, unabhängig davon, ob sie randomisiert worden waren oder nicht. Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“). Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert.

Die Ergebnisse wurden generell durch geeignete Effektschätzer, zugehöriges zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Geografische Region (USA; Rest of World, RoW) und EDSS Wert (< 4.0 , ≥ 4.0) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Da für alle Sicherheitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil sehr kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Analyse von Zähldaten

Die „Jährliche Schubrate“ wurde mit einem Negativ-Binomial-Modell analysiert. Zielvariable war dabei die Anzahl der für jeden Patienten während der Doppelblind-Phase beobachteten protokoll-definierten Schübe. Um die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die log-transformierte individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 96 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) in das Modell aufgenommen (Offset-Variable). Der Vergleich der Jährlichen Schubraten zwischen Ocrelizumab und IFN beta-1a erfolgte über Rate Ratios, zugehörige 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Prozedur GENMOD/GLIMMIX durchgeführt.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. In dem Modell wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95 % KI präsentiert. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten). Zudem wurden das 25 % Quantil und das 50 %

Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt (8). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wurde für das relative Risiko angegeben. Wenn zu diesen Endpunkten zusätzlich eine TTE-Analyse durchgeführt wurde, erfolgte die Interpretation aufgrund der TTE-Analyse. Die Analysen der binären Endpunkte wurden als supportiv betrachtet. Um den Bewertern den Transfer von Verbesserungsendpunkten oder Effekten zuungunsten von Ocrelizumab zu den anderen Endpunkten zu ermöglichen, wurden im Fall von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reverse Relative Risiken (rRR, IFN beta-1a im Vergleich mit Ocrelizumab) dargestellt.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren in das Modell einbezogen.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] durchgeführt. Für die Einzelstudie wurde dabei die Prozedur GENMOD/GLIMMIX verwendet.

Analyse metrisch-skaliertes Endpunkte

Endpunkte mit validiertem oder etabliertem Schwellenwert (Minimal Important Difference, MID), der ein klinisch relevantes Ansprechen darstellt, wurden mittels Responder-Analysen interpretiert. Sowohl Auswertungen für TTE als auch für binäre Endpunkte (nach den oben beschriebenen Methoden) wurden angefertigt. Um möglichst konsistent zum Vorgehen im Studienbericht zu sein, erfolgte die Beurteilung auf Basis der oben beschriebenen TTE-Analysen oder der Methodik für binäre Endpunkte.

Metrisch skalierte Endpunkte wurden mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 96 analysiert. Für diese metrisch skalierten Endpunkte wurde die absolute Veränderung (Differenz) relativ zum Ausgangswert als Zielvariable herangezogen. In das ANCOVA-Modell wurden der Faktor Behandlungsarm und die Stratifikationsfaktoren aufgenommen. Des Weiteren wurde für den Ausgangswert adjustiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird die Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate (LS mean) mit dem zugehörigen 95 % KI und dem p-Wert für den Behandlungseffekt präsentiert.

Die statistischen Auswertungen wurden mit SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens MIXED durchgeführt.

In einem weiteren Schritt wurden für diejenigen metrisch skalierten Endpunkte, für die keine validierte oder etablierte MID definiert ist und statistisch signifikante Unterschiede aufwei-

sen, die aus ANCOVA berechneten standardisierte Mittwertdifferenz in Form von Hedges g präsentiert. Als Irrelevanzschwelle wurde -0.2 oder 0.2 verwendet.

Analyse Patienten-berichteter Endpunkte

Für die Hauptanalyse der patienten-berichteten Endpunkte Fatigue (MFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36-PCS/MCS) wurden vornehmlich die metrisch skalierten Summenscores mittels Responder-Analysen auf Basis von MID in binäre Endpunkte umgewandelt, d.h., eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert bis Woche 96 um mindestens MID. Da Patienten-Fragebögen nur zu Studienbeginn, zu Woche 48 und zu Woche 96 erhoben wurden, wurde auf eine TTE-Analyse verzichtet. MS ist eine chronische Erkrankung. Aus diesem Grund sollte der Therapieeffekt für den größtmöglichen Zeitpunkt betrachtet werden. Demzufolge wurde die Analyse zu Woche 96 als der maßgebliche Zeitpunkt für die patienten-berichteten Endpunkte gesehen und somit auf eine Responderanalyse von Studienbeginn zu Woche 48 verzichtet. Gleichzeitig kann man in den zusätzlich durchgeführten Kovarianzanalysen (ANCOVA) als Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 48 sehen, dass es zu keinerlei Verzerrung zugunsten von Ocrelizumab kam (50–53).

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Um eine Doppelzählung von identischen Ereignissen für die Wirksamkeit und die Verträglichkeit zu vermeiden, wurden im Gegensatz zum Studienbericht bei der Analyse von unerwünschten Ereignissen (UE) keine schwerwiegenden Schübe einbezogen, da diese bereits in der Domäne Morbidität im Endpunkt Krankheitsschübe dargestellt wurden.

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Grundsätzlich erfolgte keine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren für Verträglichkeitsendpunkte. Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen, wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. TTE-Analyse) nicht durchgeführt.

Spezielle UE (z.B. UE von besonderem Interesse) wurden analog zur Operationalisierung im Studienbericht analysiert. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (s. Analyse binärer Endpunkte).

Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden separate Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad nur in der schwereren Kategorie für die Auswertung berücksichtigt, so dass sich für niedrigere Kategorien geringfügig veränderte Patientenzahlen ergeben können.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die Time-to-event-Analysen in SAS[®] mit ‚PROC PHREG‘ durchge-

führt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterme berechnet. Typ 3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties = efron“ spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS[®] mit ‚PROC GENMOD/GLIMMIX‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mit einem Likelihood-Ratio-Test auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet. Typ 3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test und der zusätzlichen Option „coding = effect“ spezifiziert. Für metrisch skalierte Endpunkte für die keine validierte oder etablierte MID definiert ist, wurden die Interaktionstests in SAS[®] mit PROC MIXED durchgeführt. Die p-Werte wurden durch Einfügen des Interaktionsterms (Treatment-by-subgroup) mit einem Likelihood-Ratio-Test auf Interaktion des Behandlungseffektes berechnet. Typ 3-Tests wurden ebenfalls mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das vorliegende Dossier basiert auf zwei RCTs (OPERA I und OPERA II), denen ein identischer Prüfplan zugrunde lag. Eine Metaanalyse auf Basis patientenindividueller Daten beider Studien war in den Studienprotokollen und in einem separaten Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Für die Endpunkte zur bestätigten Behinderungsprogression war eine konfirmatorische Analyse ausschließlich auf Basis patientenindividueller Daten beider Studien vorgesehen. Um möglichst konsistent zum Vorgehen in den Studienberichten zu sein, ging der Faktor Studie für TTE Endpunkte als Stratifikationsvariable in den zweiseitigen log-rank Test und in das Cox Regressionsmodell ein. Dieses Vorgehen ermöglicht den Baseline Hazards zwischen den Studien verschieden zu sein, allerdings bleibt der Effekt in beiden Studien derselbe. Für alle weiteren Endpunkte ging der Faktor Studie als fixer Effekt in die statistischen Modelle ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für die Einzelstudien vorgesehenen Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte auch für die kombinierten Studiendaten IPD-meta-analytisch durchgeführt.

Weil beide zugrundeliegenden Studien identischen Prüfplänen folgten und zur selben Zeit in denselben Regionen durchgeführt wurden, kann von einer Homogenität der beiden Studienpopulationen ausgegangen werden. Dennoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (8) geforderte Homogenität der Effekte für alle patientenrelevanten Endpunkte gegeben ist. Daher wurde neben der Metaanalyse auf Basis patientenindividueller Daten mit Studie als Stratifikationsvariable oder fixem Effekt noch jeweils eine weitere Analyse durchgeführt, in welcher der Faktor Studie als zufälliger Effekt berücksichtigt wurde. Für die Diskussion und Einschätzung des Zusatznutzens werden primär die integrierten Studiendaten mit Studie als Stratifikationsvariable oder fixem Effekt herangezogen.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Somit wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit denselben statistischen Modellen wie unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben auf Basis individueller Patientendaten meta-analytisch zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt.

Die Ergebnisse der IPD-Metaanalysen werden mit Forest Plots dargestellt, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle grafisch aufgetragen wurden.

Zur Bewertung der Homogenität der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte wurde unter der Verwendung von individuellen Patientendaten jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) und das I²-Maß berechnet und dargestellt.

Die präsentierten Ergebnisse basieren auf zwei RCTs (OPERA I und OPERA II), denen ein identischer Prüfplan zugrunde lag. Die Ergebnisse sind auf den Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Dies gilt für alle Endpunkte.

Die IPD-metaanalytische Zusammenfassung (OPERA I/II) kann sowohl unter Berücksichtigung des Faktors Studie als fixer Effekt als auch als zufälliger Effekt erfolgen. Der nachfolgend dargestellte Vergleich der Ergebnisse für den primären Endpunkt von OPERA I/II („Jährliche Schubrate“) zeigt, dass die beiden Modelle zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Deshalb wird bei den nachfolgenden Analysen nur die IPD-metaanalytische Zusammenfassung von OPERA I und OPERA II mit dem Faktor Studie als fixem Effekt dargestellt.

Tabelle 4-3: Vergleich der Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT mit Ocrelizumab nach dem Model der IPD-Metaanalyse

„Jährliche Schubrate“ IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Model mit Studie als fixer Effekt				Model mit Studie als zufälliger Effekt			
	N//Rate [95 % KI]		Statistische Analysen		N//Rate [95 % KI]		Statistische Analysen	
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	Rate Ratio [95 % KI]	p-Wert	IFN beta-1a	Ocrelizumab	Rate Ratio [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	829//0,29 [0,25; 0,34]	827//0,16 [0,13; 0,19]	0,54 [0,44; 0,66]	< 0,0001	829//0,29 [0,25; 0,34]	827//0,16 [0,13; 0,19]	0,54 [0,44; 0,66]	< 0,0001

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; **Quelle:** (54)

Subgruppenanalysen im Rahmen von IPD-Metaanalysen

Die oben festgelegten Hauptanalysen wurden für die einzelnen Subgruppenkategorien wiederholt und jeweils IPD-metaanalytisch zusammengefasst. Hinsichtlich der Berechnung wurde dabei analog zur Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.3 vorgegangen.

Die Ergebnisse der IPD-Metaanalysen werden mit Forest Plots dargestellt, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle für die Subgruppenkategorien grafisch aufgetragen werden. Effektschätzer inklusive der Konfidenzintervalle des Gesamteffekts ohne Stratifizierung nach Subgruppenkategorie werden zusätzlich im Forest Plot dargestellt. Zur Bewertung der Homogenität wird – bei der Verwendung von individuellen Patientendaten – jeweils der p-Wert des Interaktionsterms

(Treatment-by-study), sowie das I^2 -Maß berechnet und dargestellt. In einem weiteren Schritt wird der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-subgroup) unter Verwendung individueller Patientendaten im Forest Plot dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Überprüfung der Robustheit der in OPERA I und OPERA II erhaltenen Ergebnisse wurden auf der Basis patientenindividueller Daten beider Studien und für die Einzelstudien Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen beschrieben. Die Operationalisierung wird in Kapitel 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Krankheitsschübe

Für den Endpunkt Krankheitsschübe wurden folgende patientenrelevanten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zum Auftreten des ersten Protokoll definierten Schubs
(Zeit bis zum Auftreten eines Schubs)
- Anteil der Patienten ohne Schub von Studienbeginn bis zu Woche 96
(Anteil Patienten ohne Schub)
- Anzahl der Schübe nach Schweregrad

Fortschreiten der Behinderung

Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für den Endpunkt Fortschreiten der Behinderung umfassen EDSS-basierte und MSFC-basierte Analysen. Als Sensitivitätsanalyse/Ergänzende Analyse wurde bei Patienten, welche (a) eine initiale EDSS-Behinderungsprogression während der verblindeten Studienphase aufwiesen, die aber (b) die Behandlung vorzeitig abbra-

chen und für die deshalb (c) keine gemäß Prüfplan vorgesehene erneute EDSS Bestimmung stattgefunden hat, die Analyse auch mit Imputation dargestellt (Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)). Im Folgenden werden diese Patienten als „Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression“ bezeichnet.

Die Imputation und Zensierung wird bei der Beschreibung der Operationalisierung adressiert (siehe 4.3.1.3.1.2). Zusätzlich werden Analysen zu den Patientenanteilen mit EDSS-Behinderungsprogression dargestellt.

EDSS-basierte Sensitivitäts-/ergänzende Analysen:

- Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)

Für alle Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression wurde für den Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert.

- Anteil der Patienten mit nach 24 Wochen bestätigter EDSS-Behinderungsprogression von Studienbeginn bis zu Woche 120 (Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation))

Alle Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression wurden am Tag des Behandlungsabbruchs von der Analyse ausgeschlossen.

- Anteil mit CDP-24 (mit Imputation)

Für alle Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression wurde für den Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert.

MSFC-basierte Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Analog zu den EDSS-basierten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen wurden Patienten ohne bestätigte MSFC-Behinderungsprogression am Tag des Behandlungsabbruches zensiert.

- Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten 20%igen Progression des MSFC-Z-Score (Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression)
- Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten 20%igen Progression der MSFC-24-Komponente Timed-25-Foot Walk (Zeit bis MSFC-T25-FW-Progression)
- Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten 20%igen Progression der MSFC-24-Komponente 9-Hole Peg Test (Zeit bis MSFC-9-HPT-Progression)
- Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten 20%igen Progression der MSFC-24-Komponente Paced Auditory Serial Addition Test (Zeit bis MSFC-PASAT-Progression)
- Veränderung vom Ausgangswert des Single Digit Modality Test (Veränderung vom Ausgangswert des SDMT)
- Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten Progression des Low Contrast Visual Acuity von 2 Zeilen (Zeit bis LCVA-Progression (2 Zeilen))

Fatigue

Die Sensitivitäts-/ergänzende Analysen umfassen a) eine Analyse des Anteils mit Verbesserung der Fatigue-Symptomatik (Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation)), b) die Betrachtung des Anteils mit einer konservativen Non-Responder-Imputation (d. h. Patienten ohne Wert zu Woche 96 werden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet) und c) die Veränderung vom Ausgangswert in den MFIS-Subskalen.

Folgende Sensitivitäts-/ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt Fatigue durchgeführt:

- Anteil Patienten mit einer MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation))
- Anteil Patienten mit einer MFIS-Verschlechterung (20,2 Punkte, mit Imputation) (Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation))
- Veränderung von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 120 in den 3 MFIS-Subskalen (Veränderung kognitive/physische/psychosoziale MFIS-Subskala)

Gesundheitszustand

Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen umfassen a) die Analyse des Anteils mit einer konservativen Nonresponder-Imputation (d. h. Patienten ohne Wert zu Woche 96 werden als ohne Veränderung zum Ausgangswert gewertet) der oberen Grenze des Schwellenwertes (10 mm) und b) die Untersuchung des Anteils mithilfe der unteren Grenze der von Pickard et al. definierten MID von 7 mm (41).

Folgende Sensitivitäts-/ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt Gesundheitszustand durchgeführt:

- Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)
(Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation))
- Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation)
(Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation))

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse wird anhand a) eines alternativen Responderkriteriums aus dem SF-36-Handbuch (46), b) Betrachtung der Ergebnisse mit einer konservativen Nonresponder-Imputation (d. h. Patienten ohne Wert zu Woche 96 werden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet) sowie c) die Betrachtung der SF-36-Komponenten gezeigt.

Folgende Sensitivitäts-/ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt:

- Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)
(Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation))
- Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS/MCS-Progression (3,4/4,6 Punkte, ohne Imputation)
(Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (3,4/4,6 Punkte, ohne Imputation))
- Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-PCS/MCS-Komponenten
(Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-Komponenten)

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ocrelizumab über alle Patientengruppen hinweg zu prüfen. Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- Untersuchte Subgruppen
- Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

Untersuchte Subgruppen

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier die folgenden Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert. Folgende Subgruppen waren in OPERA I und OPERA II mit Ausnahme des BMI präspezifiziert:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre)
- EDSS als Maß der Krankheitsschwere (< 4,0; ≥ 4,0)
- Geografische Region (USA; RoW)
- Ethnie (weiß; andere)
- Körpergewicht (< 75 kg; ≥ 75 kg)
- Gadolinium (Gd)-anreichernde T1-Läsionen (0; > 0)
- BMI (< 25; ≥ 25)(post-hoc).

Die Merkmale „Ausmaß der Krankheitsaktivität“ und „Vorbehandlung“ wurden in den Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da beide Merkmale bereits bei der Abgrenzung der Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden die nach SGB V relevanten Subgruppen „Geschlecht“, „Alter“, „Geografische Region“ und „EDSS als Maß der Krankheitsschwere“ auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte

Alter

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 40 Jahren. Diese sind sowohl in den Studienprotokollen von OPERAI/II präspezifiziert.

Geschlecht

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert und ist in den Studienprotokollen von OPERAI/II präspezifiziert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen männlich und weiblich unterscheiden.

EDSS als Maß der Krankheitsschwere

Bei der Subgruppe „EDSS als Maß der Krankheitsschwere“ wurde zwischen einem EDSS-Wert von $< 4,0$ und $\geq 4,0$ zu Studienbeginn unterschieden. Diese sind in den Studienprotokollen von OPERAI/II präspezifiziert.

Geografische Region

Subgruppenanalysen im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte werden nicht untersucht, weil dies in internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll ist (55):

- **Zentrumseffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d.h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden.
- **Ländereffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d.h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten.

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Ländern mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese nicht als sinnvoll erachtet. Deshalb sollte ein „Pooling“ von Zentren und Ländern präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (55). Ein Pooling auf der Ebene „Geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind (55). Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der im Studienprotokoll präspezifizierten Geografischen Region (USA; RoW) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt

wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Die OPERA I und OPERA II wurden weltweit durchgeführt. Die Unterscheidung der Geografischen Region basiert auf einer in den SAPs der OPERA I und OPERA II präspezifizierten Subgruppe.

Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der OPERA I/II in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

Kategorie	Zentrum			Länder			Geografische Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	307	100	100	40	100	100	2	100	100
< 10 Pat./Arm	300	98	82	26	65	15	0	0	0
≥ 10 Pat./Arm	7	2	18	14	35	85	2	100	100
Quelle: (56)									

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Erst auf der Ebene ‚Region‘ hat der größte Anteil der Einheiten (i.e. Regionen) mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, jedoch weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-4).

Der Stratifizierungsfaktor „Geografische Region“ unterscheidet zwischen USA und RoW. Diese Unterscheidung spiegelt den deutschen Versorgungskontext nicht adäquat wider. Deshalb wurde post-hoc ein Vergleich zwischen den zwei Subgruppendefinitionen der Geografischen Region (USA vs. RoW; EU/Schweiz/Norwegen vs. RoW) durchgeführt (siehe Referenzdokument Subgruppenanalysen, Kapitel 2) (56).

Ethnie

Bei der Subgruppe Ethnie wird zwischen Weißen und Anderen unterschieden. Diese sind sowohl in den Studienprotokollen von OPERA I und OPERA II präspezifiziert.

Körpergewicht

Bei der Subgruppe Körpergewicht wird zwischen < 75 kg und ≥ 75 kg zu Studienbeginn unterschieden. Diese sind sowohl in den Studienprotokollen von OPERA I und OPERA II präspezifiziert.

Gd-anreichernde T1-Läsionen

Bei der Subgruppe „Gd-anreichernde T1-Läsionen“ wurde zu Studienbeginn unterschieden zwischen

- keine T1-Läsionen und

- vorhandene T1-Läsionen.

Diese Segmentierung ist im Studienprotokoll der OPERA I und OPERA II präspezifiziert.

BMI (post-hoc)

Bei der Subgruppe BMI wird zwischen < 25 und ≥ 25 unterschieden. Diese Subgruppe wurde post-hoc im Studienbericht ausgewertet.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

Im Nutzendossier sollen für alle patientenrelevanten Endpunkte Interaktionstests für alle relevanten Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) geprüft werden. Die inhaltliche Prüfung der Interaktionstests erfolgt aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen, die sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt werden. Im Zuge des Designs der Studien gibt es einige wesentliche statistische Aspekte, die Rückwirkung auf die Interaktionstests haben.

Beurteilung von Subgruppenergebnissen: Vorgehen anhand medizinisch-methodischer Aspekte

Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen basiert nicht einzig auf den Überlegungen zur Multiplizität. Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen basiert auf folgendem Gedankengang:

Studienebene

- Definition (post-hoc vs. a priori)

Post-hoc gebildete Subgruppen haben keinen Beweischarakter. Ihre Ergebnisse basieren nicht auf einer methodisch korrekten Prüfung der entsprechenden Hypothesen. Hierfür gibt es u.a. folgende, lediglich auf die post-hoc Definition bezogene, Gründe:

- Nichtbeachtung des Selektionsbias. Dessen Einfluss ist umso größer, je kleiner die Subgruppen sind.
 - Annahme der Subgruppen als vergleichbar, wenn sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in prognostischen Faktoren zeigen.
 - Geringere Schätzgenauigkeit in Subgruppen aufgrund geringerer Fallzahl. Damit sind die Schätzungen nicht sehr belastbar und die Ergebnisse können stark variieren.
- Multiplizität/Typ I Fehlerinflation
Sind Interaktionstests nicht in der Test-Strategie enthalten, dann erhöht sich der Fehler 1. Art, was bei der Interpretation der Ergebnisse mit berücksichtigt werden muss.

Endpunktebene

- Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)
- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Der „Goldstandard“ für Subgruppenanalysen sind Auswertungen von a priori gebildeten Subgruppen, für die eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) angewendet wird. Dieser Goldstandard ist in den Studien OPERA I und OPERA II für alle Subgruppen mit Ausnahme BMI erfüllt:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 Jahre)
- EDSS als Maß der Krankheitsschwere (< 4,0, ≥ 4,0)
- Geografische Region (USA; RoW)
- Ethnie (weiß; andere)
- Körpergewicht (< 75 kg; ≥ 75 kg)
- Gadolinium (Gd)-anreichernde T1-Läsionen (0; > 0)
- BMI (< 25; ≥ 25).

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Anzahl durchgeführter Interaktionstests

	Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Anzahl der Endpunkte	7	23
Anzahl der Subgruppen	8	4
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	56	92
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	55	55
Durchgeführte Subgruppenanalysen insgesamt ^a	110	
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	3	3
^a Wenn in einer Subgruppe insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und in den Responder-Analysen zusätzlich weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden oder der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder der Effektschätzer und zugehörige KI nicht ermittelbar waren, wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet. Diese hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.		

Damit ergeben sich insgesamt 110 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit [$\alpha = 0,05$ (zweiseitig) und $k = \text{Anzahl der Vergleiche}$] einem Niveau von 99,65 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einem falsch positiven Ergebnis mehr als 99 %. Wird nicht adjustiert, ergeben sich 6 zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Tabelle 4-6: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

Subgruppe	Subgruppenmerkmal	Anzahl Interaktionen	
		p < 0,05	
		Beobachtet	Erwartet
SGB V-Subgruppen			
Geschlecht	männlich; weiblich	1	4,2
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	4	
EDSS als Maß der Krankheitsschwere	< 4,0; ≥ 4,0	1	
Geografische Region	USA; RoW	1	
Subgruppen nur für Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Körpergewicht	< 75 kg; ≥ 75 kg	2	1,4
BMI	< 25; ≥ 25	2	
Ethnie	weiß; andere	0	
Gd-anreichernde T1-Läsionen	0; > 0	1	
Gesamt		11	

Für die SGB V-Subgruppen (Geschlecht, Alter, EDSS als Maß der Krankheitsschwere, Geografische Region) wurden insgesamt 83 Subgruppentests durchgeführt, für die anderen Subgruppen (Körpergewicht, BMI, Ethnie und Gd-anreichernde T1-Läsionen) insgesamt 27 (Die Werte ergeben sich, wenn die Subgruppenanalysen nicht getrennt betrachtet werden; siehe Referenzdokument Subgruppenanalysen, Kapitel 3) (56).

Somit ergibt sich eine erwartete Anzahl von 4,2 (= 83 x 0,05) bzw. 1,4 (= 27 x 0,05) rein zufälligen Interaktionen.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner als oder gleich der aufgerundeten rein zufällig erwarteten Anzahl signifikanter Interaktionen sind, werden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

Es liegen keine Subgruppen mit einer überzufälligen Häufung von positiven Interaktionstests vor. Deshalb wird keine vertiefende Betrachtung mittels medizinischer Rationale durchgeführt.

Bei folgenden Variablen zeigt sich eine zufällige Häufung an Interaktionen:

- Alter
- Körpergewicht
- BMI

Alter

In den Analysen „„Jährliche Schubrate““, bei „Patienten mit SUE“, „Grippe-ähnliche Symptome“, „Schwerwiegende Infektionen“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Eine medizinische Rationale ist durch das zufällige Auftreten nicht erforderlich.

Körpergewicht

In den Analysen „Zeit bis CDP-24“ und „Anteil mit SF-36-PCS-Progression“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Körpergewicht. Eine klinische Rationale ist bei zufälligem Auftreten der Interaktion nicht notwendig.

BMI (post-hoc)

In den Analysen „Zeit bis CDP-24“ und „Anteil mit SF-36-PCS-Progression“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal BMI. Das Auftreten positiver Interaktionstests bei gleichen Endpunkten für die Subgruppen „Körpergewicht“ und „BMI“ überrascht nicht, denn sie stehen in einem direkten mathematischen Zusammenhang. Eine medizinische Rationale ist aufgrund des zufälligen Auftretens nicht sinnvoll.

Subgruppen, die lediglich sporadisch signifikante Interaktionstests aufweisen

Der Vollständigkeit halber erfolgt eine Aufzählung all jener Subgruppen, die mindestens einen signifikanten Interaktionstest aufwiesen, insgesamt aber weniger als zufällig erwartbar waren.

Geschlecht

In dem Endpunkt „Infusionsbedingte Reaktionen“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

EDSS als Maß der Krankheitsschwere

In dem Endpunkt „Patienten mit UE Grad ≥ 3 “ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Geografische Region

In dem Endpunkt „Infusionsbedingte Reaktionen“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geografische Region.

Gd-anreichernde T1-Läsionen

In dem Endpunkt „„Jährliche Schubrate““ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Gd-anreichernde T1-Läsionen“.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

⁷ Glenn AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenn AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programm-codes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
WA21092 OPERA I	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Ocrelizumab 600 mg i.v. Interferon β 1a 44 μ g s.c.
WA21093 OPERA II	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Ocrelizumab 600 mg i.v. Interferon β 1a 44 μ g s.c.
WA21493	ja	ja	abgeschlossen	Aktiv kontrollierte Phase 24 Wochen Phase ohne aktiven Komparator 72 Wochen	Placebo Ocrelizumab 600 mg i.v. Ocrelizumab 1000 mg i.v. Avonex 30 μ g i.m.
BN29739	nein	ja	laufend	Bis zu 7 Jahren (mit Safety-Follow-up-Phasen)	Ocrelizumab + Vakzine Vakzine (Ocrelizumab optional in der Extension-Phase)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 18.12.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Ocrelizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BN29739	A3 (andere Vergleichstherapie)
WA21493	A6 (weniger als 12 Monate)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im

Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

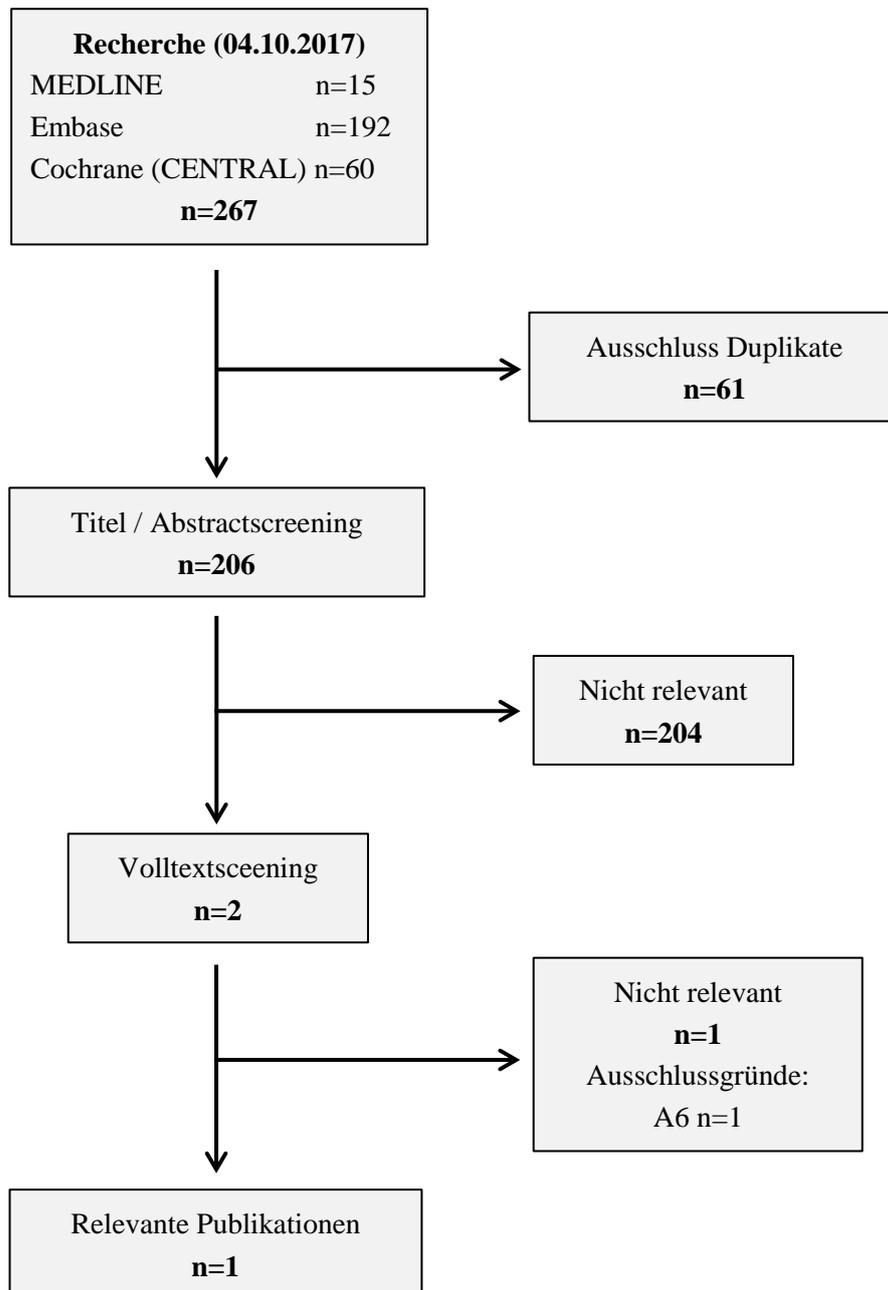


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Ocrelizumab

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Ocrelizumab in der Indikation RMS wurde am 04.10.2017 in allen 3 beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Dabei wurden insgesamt 267 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von 61 Duplikaten wurden die verbliebenen 206 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuften Dokumente wurden schließlich zwei Artikel anhand der Volltexte beurteilt und einer davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Publikation zu den OPERA I und OPERA II (57).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
WA21092 (OPERA I)	clinicaltrials.gov (58), WHO ICTRP Search Portal (59–61); EU Clinical Trials Register (62); PharmNet.Bund (63)	ja	ja (57)	abgeschlossen
WA21093 (OPERA II)	clinicaltrials.gov (64), WHO ICTRP Search Portal (65); EU Clinical Trials Register (66); PharmNet.Bund (67)	ja	ja (57)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder Studienergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche zur Identifizierung von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 04.10.2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien.

Die beiden in Tabelle 4-9 dargestellten relevanten Studien wurden jeweils in allen 4 Studienregistern gefunden (drei separate Einträge zu OPERA I in WHO ICTRP), woraus sich eine Trefferzahl von insgesamt 10 ergibt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung Ocrelizumab (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
OPERA I WA21092	ja	ja	nein	ja (68)	ja clinicaltrials.gov NCT01247324 (58)	ja (68)
OPERA II WA21093	ja	ja	nein	ja (69)	ja clinicaltrials.gov NCT01412333 (64)	ja (69)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OPERA I WA21092	RCT, doppelblind, Doppel-Dummy, parallel, Phase III	Patienten (18 - 55 Jahre) mit aktiver schubförmiger MS (RMS)	Ocrelizumab (N=410) IFN beta-1a (N=411)	<u>Verblindete Phase:</u> Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 24 Wochen	141 Studienzentren in 32 Ländern weltweit (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Russische Föderation, Schweiz, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Tunesien, Ukraine, Ungarn, USA); 08/2011 – 04/2015	Primärer Endpunkt: · Krankheitsschübe Sekundäre Endpunkte: · Fortschreiten der Behinderung · Fatigue · Depression · Gesundheitszustand · Gesundheitsbezogene Lebensqualität · Verträglichkeit
OPERA II WA21093	RCT, doppelblind, Doppel-Dummy, parallel, Phase III	Patienten (18 - 55 Jahre) mit aktiver schubförmiger MS (RMS)	Ocrelizumab (N=417) IFN beta-1a (N=418)	<u>Verblindete Phase:</u> Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 24 Wochen	166 Studienzentren in 24 Ländern weltweit (Argentinien, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Kroatien, Mexico, Norwegen, Polen, Russische Föderation, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, USA, Weißrussland); 09/2011– 05/2015	

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Ocrelizumab

Studie	IFN beta-1a	Ocrelizumab	Prämedikation:
OPERA I und OPERA II	IFN beta-1a 44 µg s.c. Injektionen dreimal pro Woche und Placebo i.v. analog zu Ocrelizumab i.v. alle 24 Wochen	Ocrelizumab 600 mg i.v. alle 24 Wochen und Placebo s.c. analog zu IFN beta-1a s.c. dreimal pro Woche	Patienten erhielten ca. 30 Minuten vor der Infusion 100 mg Methylprednisolon i.v. oder ein äquivalentes Kortikosteroid (z.B. Dexamethason)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der (Gesamt-)Studienpopulationen – RCT mit Ocrelizumab

Studie	OPERA I		OPERA II	
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab
Gruppe				
N	411	410	418	417
Geschlecht (n (%))				
männlich	139 (33,8 %)	140 (34,1 %)	138 (33,0 %)	146 (35,0 %)
weiblich	272 (66,2 %)	270 (65,9 %)	280 (67,0 %)	271 (65,0 %)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	36,9 (9,3)	37,1 (9,3)	37,4 (9,0)	37,2 (9,1)
Geografische Region (n (%))				
USA	105 (25,5 %)	105 (25,6 %)	114 (27,3 %)	112 (26,9 %)
RoW	306 (74,5 %)	305 (74,4 %)	304 (72,7 %)	305 (73,1 %)
Ethnie (n (%))				
weiß	375 (91,2 %)	375 (91,5 %)	382 (91,4 %)	368 (88,2 %)
andere	36 (8,8 %)	35 (8,5 %)	36 (8,6 %)	49 (11,8 %)
Körpergewicht (kg)^{c)}				
Mittelwert (SD)	75,86 (17,52)	74,60 (18,35)	74,98 (18,98)	75,85 (17,14)
BMI (kg/m²)^{d)}				
Mittelwert (SD)	26,37 (6,03)	25,88 (5,93)	26,34 (6,33)	26,42 (5,69)
EDSS zu Studienbeginn (n (%))^{a)}				
< 4,0	318 (77,6 %)	314 (76,6 %)	309 (73,9 %)	315 (75,5 %)
≥ 4,0	92 (22,4 %)	96 (23,4 %)	109 (26,1 %)	102 (24,5 %)
Gd-anreichernde T1 Läsionen zu Studienbeginn (n (%))^{b)}				
0	252 (61,9 %)	233 (57,5 %)	243 (58,6 %)	252 (61,0 %)
> 0	155 (38,1 %)	172 (42,5 %)	172 (41,4 %)	161 (39,0 %)
Anzahl der Schübe im Jahr vor Studienbeginn^{e)}				
Mittelwert (SD)	1,33 (0,64)	1,31 (0,65)	1,34 (0,73)	1,32 (0,69)
Anzahl der Schübe in den zwei Jahren vor Studienbeginn^{e)}				
Mittelwert (SD)	1,74 (0,91)	1,79 (0,87)	1,78 (0,92)	1,78 (0,95)
Vorbehandlung mit MS-Arzneimitteln (n (%))^{f)}				
ja	117 (28,6 %)	107 (26,2 %)	103 (24,7 %)	113 (27,1 %)
nein	292 (71,4 %)	301 (73,8 %)	314 (75,3 %)	304 (72,9 %)
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen (n (%))				
≤ 3 Jahre	160 (38,9 %)	156 (38,0 %)	158 (37,8 %)	149 (35,7 %)
3 bis ≤ 5 Jahre	60 (14,6 %)	50 (12,2 %)	47 (11,2 %)	54 (12,9 %)
5 bis ≤ 10 Jahre	105 (25,5 %)	104 (25,4 %)	110 (26,3 %)	117 (28,1 %)
> 10 Jahre	86 (20,9 %)	100 (24,4 %)	103 (24,6 %)	97 (23,3 %)
Zeit seit RMS-Diagnose (Jahre) Mittelwert (SD)	3,71 (4,63)	3,82 (4,80)	4,13 (5,07)	4,15 (4,95)
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Severity Scale; Gd: Gadolinium; IFN: Interferon ; MS: Multiple Sklerose; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RoW: Rest of World; SD: Standardabweichung; Statistik: OPERA I: a) Auswertung basierend auf N = 410 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 410 in der Interferon beta-1a-Gruppe; b) Auswertung basierend auf N = 405 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 407 in der Interferon beta-1a-Gruppe; c) Auswertung basierend auf N = 409 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 410 in der Interferon beta-1a-Gruppe; d) Auswertung basierend auf N = 408 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 410 in der Interferon beta-1a-Gruppe; e) Auswertung basierend auf N = 410 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 410 in der Interferon beta-1a-Gruppe; f) Auswertung basierend auf Safety Population (N = 408 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 409 in der Interferon beta-1a-Gruppe); OPERA II: a) Auswertung basierend auf N = 417 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 418 in der Interferon beta-1a-Gruppe; b) Auswertung basierend auf N = 413 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 415 in der Interferon beta-1a-Gruppe; c) Auswertung basierend auf N = 411 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 412 in der Interferon beta-1a-Gruppe; d) Auswertung basierend auf N = 410 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 412 in der Interferon beta-1a-Gruppe; e) Auswertung basierend auf N = 416 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 417 in der Interferon beta-1a-Gruppe; f) Auswertung basierend auf Safety Population (N = 417 in der Ocrelizumab-Gruppe und N = 417 in der Interferon beta-1a-Gruppe);				
Quellen: (68, 69)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Fragestellung

Die OPERA I und OPERA II untersuchten, ob Ocrelizumab bei Patienten mit RMS wirksamer ist als eine Behandlung mit IFN beta-1a.

Population

In OPERA I und OPERA II wurden Patienten mit RMS eingeschlossen, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren und zu Studienbeginn einen EDSS-Wert zwischen 0 und 5,5 aufwiesen. Die eingeschlossenen Patienten wurden gemäß den McDonald-Kriterien in der Revision von 2010 diagnostiziert und hatten mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren oder mindestens einen dokumentierten Schub im letzten Jahr vor dem Screening (60, 65, 70).

Der G-BA unterscheidet für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ocrelizumab zwei Patientenpopulationen (3). Gemäß dem Beratungsgespräch vom 02.12.2016 obliegt die Definition der Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 dem pharmazeutischen Unternehmer (siehe Modul 3A Kapitel 3.1). Die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 sollen folgende Patienten beinhalten:

- RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Der Zuordnung der OPERA I- und OPERA II-Patienten zu den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 liegt folgende Definition von hoher Krankheitsaktivität zugrunde:

- Ein Patient besitzt eine hohe Krankheitsaktivität, wenn trotz einer adäquaten Behandlung (siehe nächster Aufzählungspunkt) im Jahr vor Studienbeginn mindestens ein Schub oder mindestens eine Gadolinium-aufnehmende Läsion vorlag (siehe Modul 3A Kapitel 3.2.1).
- Von einer adäquaten Behandlung wird ausgegangen, wenn eine durchgehende, mindestens sechsmonatige Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden MS-Arzneimittel vorlag. Dabei muss dieser Therapiezeitraum vollständig vor dem Auftreten des klinischen Ereignisses (Schub, Gadolinium-aufnehmende Läsion) liegen und darf maximal zwei Monate vor dem Auftreten des klinischen Ereignisses enden. Beim Vorliegen von mehreren Schüben und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsionen gilt das Ereignis als relevant, das am nächsten zum Datum der Randomisierung des Patienten lag.

Die Patientenpopulation RMS1 beinhaltet alle Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die keine hohe Krankheitsaktivität gemäß dieser

Definition aufwiesen. Die Patientenpopulation RMS2 beinhaltet alle Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität gemäß dieser Definition aufwiesen.

Alle Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen und mit IFN beta-1a in der Dosierung 44 µg s.c. vorbehandelt waren, wurden ausgeschlossen. Damit wurde sichergestellt, dass keine Weiterbehandlung mit dem gleichen Präparat trotz Krankheitsaktivität erfolgte (Population „RMS2 IFN44“). Damit wird der in der Festlegung der ZVT für RMS2 geforderte Wechsel innerhalb der Basistherapie berücksichtigt (3). Aufgrund der Einschlusskriterien und der Information über alternative Therapien im Rahmen des Informed Consent wurde ferner sichergestellt, dass für alle Patienten in OPERA I und OPERA II IFN beta-1a in der Dosierung 44 µg s.c. eine angezeigte Therapie darstellte.

Tabelle 4-14: Anteile der Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 in OPERA I und OPERA II

	OPERA I		OPERA II		IPD-Metaanalyse OPERA I / II	
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab
Gesamtstudienpopulation (N)	411	410	418	417	829	827
RMS1 (n (%))	336 (81,8)	346 (84,4)	356 (85,2)	342 (82,0)	692 (83,5)	688 (83,2)
RMS2 (n (%))	59 (14,4)	54 (13,2)	47 (11,2)	57 (13,7)	106 (12,8)	111 (13,4)
RMS2 IFN44 (n (%))	16 (3,9)	10 (2,4)	15 (3,6)	18 (4,3)	31 (3,7)	28 (3,4)
Quelle: (71)						

Intervention

In OPERA I und OPERA II erhielten die Patienten im Verum-Arm 600 mg Ocrelizumab alle sechs Monate intravenös (i.v.). Die erste Gabe erfolgte als zwei 300 mg-Infusionen im Abstand von zwei Wochen, alle weiteren Gaben als 600 mg-Einzelfusionen. Zur Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten erfolgte die Anwendung als Doppel-Dummy-Gabe. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Infusion auch ein Placebo zu IFN beta-1a, das 3-mal wöchentlich subkutan injiziert wurde.

Vergleichstherapie

In OPERA I und OPERA II erhielten die Patienten im Kontroll-Arm dreimal die Woche 44 µg IFN beta-1a subkutan (s.c.). Zur Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten erfolgte die Anwendung als Doppel-Dummy-Gabe. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Injektion auch ein Placebo zu Ocrelizumab, das alle sechs Monate infundiert wurde.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt von OPERA I und OPERA II ist die „Jährliche Schubrate“. Sekundäre Endpunkte bzw. explorative Endpunkte sind: Fortschreiten der Behinderung, Fatigue, Depression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studiendesign

OPERA I und OPERA II sind identisch geplante, randomisierte, verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Studiendauer von jeweils 96 Wochen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in die Studienarme mit Ocrelizumab bzw. IFN beta-1a. Die Verblindung erfolgte in Form eines Doppel-Dummy-Designs.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der in der Dossievorlage genannten Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitschwere dargestellt. Zur Überprüfung der Plausibilität einer Übertragbarkeit wurden die entsprechenden Patientencharakteristika der Studie mit Registerdaten von RMS-Patienten verglichen, die für den deutschen Versorgungskontext verfügbar sind. Der Vergleich von Studien- und Registerdaten zeigt, dass die Studienpopulation zu Studienbeginn im Hinblick auf diese demografischen Merkmale übertragbar ist (70, 72, 73).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OPERA I und OPERA II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem adäquat durchgeführt. Es handelte sich um ein randomisierte, verblindete Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Ocrelizumab

Studie	Morbidität					Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglichkeit	Mortalität
	Krankheits-schübe	Fortschreiten der Behinderung	Fatigue	Depression	Gesundheits-zustand			
OPERA I und OPERA II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Krankheitsschübe

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschübe

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Der Endpunkt „Krankheitsschübe“ basiert auf einer Hauptanalyse und drei Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Schubrate <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Schubes • Anteil Patienten ohne Schub • Schübe nach Schweregrad <p>Instrument und klinische Relevanz: Ein Krankheitsschub wurde in den Studienprotokollen definiert als das Neuauftreten oder die Verschlechterung eines Symptoms, das der MS zugeordnet werden kann. Die Symptome mussten für mehr als 24 Stunden andauern und konnten keinen anderen klinischen Faktoren, wie z. B. Fieber, Infektionen, Verletzungen oder unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit der Medikation, zugeordnet werden. Den Symptomen ging ein stabiler oder verbesserter neurologischer Status von mindestens 30 Tagen voraus und mit den Symptomen ging eine objektive neurologische Verschlechterung einher. Diese Verschlechterung muss in Kombination mit einem Anstieg um einen halben Punkt der EDSS oder zwei Punkten in einem EDSS-spezifischen funktionellen System (pyramidal, Gehfähigkeit, zerebral, Hirnstamm, sensorisch oder visuell) oder einem Punkt in mindestens zwei Systemen auftreten. Der Endpunkt „„Jährliche Schubrate““ zur Woche 96 wurde mittels eines Negativ-Binomialmodells analysiert. Der Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines Schubs“ wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Schubs und mittels Cox-Modell analysiert. Der Endpunkt „Anteil Patienten ohne Schub“ umfasst alle Patienten, die während der 96-Wochen Behandlung keinen protokolldefinierten Schub hatten. „Schübe nach Schweregrad“: Milde/Mittelschwere/Schwere Schübe (jeweils nach Anstieg des EDSS): Protokolldefinierte Schübe werden anhand ihrer Zunahme auf der EDSS in mild, mittelschwer oder schwer eingeteilt. Die verwendeten Definitionen basieren auf Erhebungen innerhalb der FREEDOMS (74, 75): Mild: weniger als ein Punkt; Mittelschwere: ein bis zwei Punkte; Schwere: mehr als zwei Punkte</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Krankheitsschübe werden während des gesamten Studienzeitraums erhoben (geplante und ungeplante Besuche).</p> <p>Imputation und Zensurierung: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip. „Zeit bis zum Auftreten eines Schubs“: Patienten die keinen Krankheitsschub während der verblindeten Studienphase hatten werden zum Studienende zensiert. Patienten, die keinen Schub erfahren haben und frühzeitig die Studie abbrechen oder Lost-to-follow-up-Patienten sind, werden zum Zeitpunkt des Studienabbruches zensiert. „Anteil Patienten ohne Schub“: Wie im Studienbericht beschrieben, wurden Patienten, die frühzeitig die Studie abbrechen und vor Beenden mindestens einen Schub hatten, als Patienten mit Schub gewertet. Selbst wenn der Patient vor einem frühzeitigen Beenden keinen Schub hat, jedoch aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Tod die Studie verlässt, wird er als Patient mit Schub gewertet ansonsten wird der Patient am Tag des Behandlungsabbruchs aus der Analyse ausgeschlossen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschübe in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPERA I und OPERA II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde durch einen eigenen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Hauptanalyse der Jährlichen Schubrate eingingen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Darstellung der Ergebnisse für diesen und alle weiteren Endpunkte ist wie folgt aufgebaut:

Hauptanalyse

- **OPERA I:** Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population aus OPERA I
 - § Bei TTE-Analysen zusätzlich: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven jeweils für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population aus OPERA I
- **OPERA II:** Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population
 - § Bei TTE-Analysen zusätzlich: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven jeweils für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population aus OPERA II
- **IPD-Metaanalyse OPERA I/II:** Darstellung der Forest Plots jeweils für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population
- **IPD-Metaanalyse OPERA I/II:** Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population
 - § Bei TTE-Analysen zusätzlich: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven jeweils für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population aus der IPD-Metaanalyse OPERA I/II
- **IPD-Metaanalyse OPERA I/II:** Beschreibung der Ergebnisse jeweils für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

- **OPERA I:** Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population
(Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitäts-/ergänzende Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt)
- **OPERA II:** Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population
- **IPD-Metaanalyse OPERA I/II:** Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population
(Forest Plots der Sensitivitäts-/ergänzende Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt)
- **IPD-Metaanalyse OPERA I/II:** Beschreibung der Ergebnisse jeweils für die Gesamtstudienpopulation, die RMS1-Population und die RMS2-Population

Hauptanalyse*Jährliche Schubrate*

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Jährliche Schubrate aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I

„Jährliche Schubrate“ OPERA I	N//Rate [95 % KI]		Statistische Analysen	
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	Rate Ratio [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	411//0,29 [0,24; 0,36]	410//0,16 [0,12; 0,20]	0,54 [0,40; 0,72]	< 0,0001
RMS1	336//0,27 [0,21; 0,34]	346//0,15 [0,11; 0,20]	0,55 [0,40; 0,77]	0,0004
RMS2	59//0,47 [0,29; 0,77]	54//0,20 [0,11; 0,35]	0,42 [0,20; 0,86]	0,0161

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; **Quelle:** (54)

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Jährliche Schubrate aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II

„Jährliche Schubrate“ OPERA II	N//Rate [95 % KI]		Statistische Analysen	
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	Rate Ratio [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	418//0,29 [0,23; 0,36]	417//0,16 [0,12; 0,20]	0,53 [0,40; 0,71]	< 0,0001
RMS1	356//0,30 [0,24; 0,38]	342//0,18 [0,14; 0,23]	0,60 [0,44; 0,82]	0,0013
RMS2	47//0,25 [0,12; 0,51]	57//0,07 [0,03; 0,16]	0,26 [0,09; 0,74]	0,0109

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; **Quelle:** (54)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

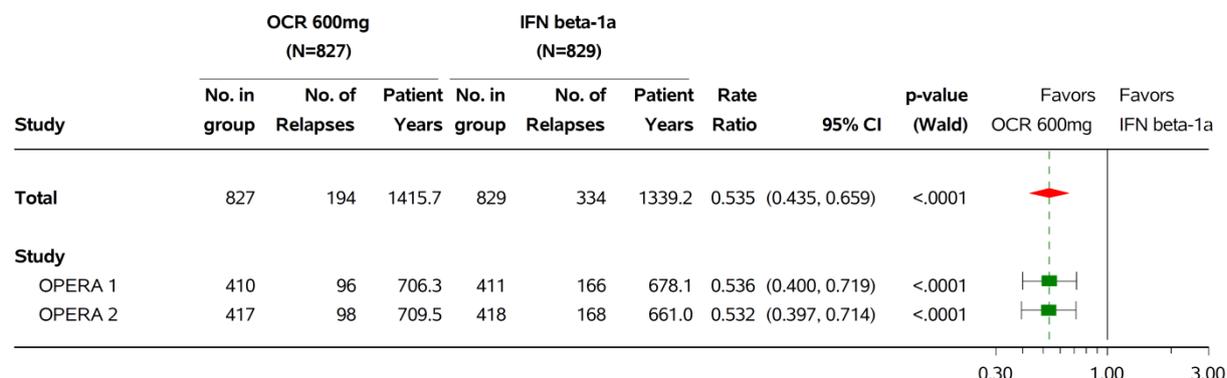
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'Protocol Defined Relapse' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_repev_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_repev_g_PDR_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 9:25

Abbildung 2: IPD-Metaanalyse für „Jährliche Schubrate“; Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: P = 0,9538 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT

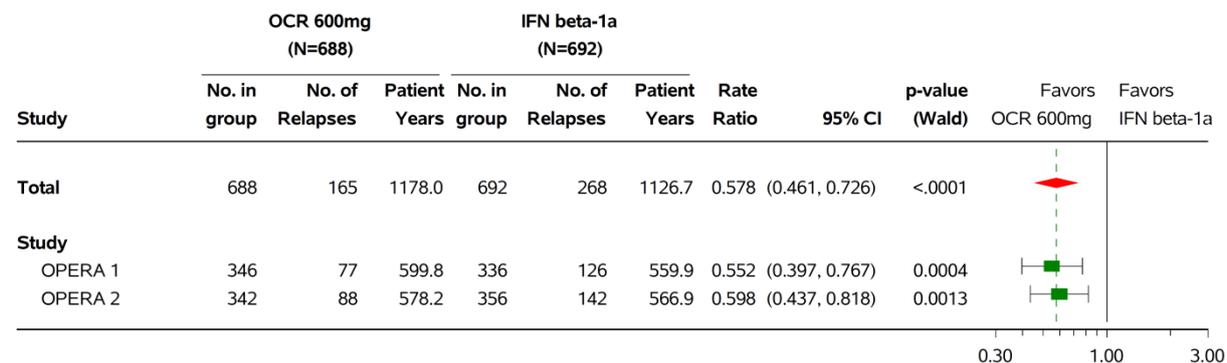
ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'Protocol Defined Relapse' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_repev_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_repev_g_PDR_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 5:24

Abbildung 3: IPD-Metaanalyse für Jährliche Schubrate; RMS1 (Heterogenität: P = 0,7415 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Protocol Defined Relapse' by Study
 SLICING: RMS2

Study	OCR 600mg (N=111)			IFN beta-1a (N=106)			Rate Ratio	95% CI	p-value (Wald)	Favors	
	No. in group	No. of Relapses	Patient Years	No. in group	No. of Relapses	Patient Years				OCR 600mg	IFN beta-1a
Total	111	23	191.9	106	54	166.3	0.357 (0.196, 0.650)	0.0008			
Study											
OPERA 1	54	16	91.1	59	35	93.0	0.417 (0.203, 0.859)	0.0176			
OPERA 2	57	7	100.8	47	19	73.2	0.259 (0.090, 0.741)	0.0118			

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_repev_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_repev_g_PDR_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 0:13

Abbildung 4: IPD-Metaanalyse für Jährliche Schubrate; RMS2 (Heterogenität: P = 0,3687 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

„Jährliche Schubrate“ IPD-Metaanalyse OPERA I/II	N//Rate [95 % KI]		Statistische Analysen	
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	Rate Ratio [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	829//0,29 [0,25; 0,34]	827//0,16 [0,13; 0,19]	0,54 [0,44; 0,66]	< 0,0001
RMS1	692//0,28 [0,24; 0,34]	688//0,16 [0,14; 0,20]	0,58 [0,46; 0,73]	< 0,0001
RMS2	106//0,34 [0,23; 0,51]	111//0,12 [0,08; 0,20]	0,36 [0,20; 0,65]	0,0007

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; Quelle: (54)

Beschreibung der Ergebnisse für „Jährliche Schubrate“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 46%igen Reduktion der „Jährlichen Schubrate“ (Rate Ratio: 0,54 [0,44; 0,66]; p-Wert < 0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe Tabelle 4-24 und Tabelle 4-27). Die „Jährliche Schubrate“ zu Studienbeginn unterschied sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Der Mittelwert ± SD im IFN beta-1a-Arm lag bei 1,33 ± 0,69 versus Ocrelizumab-Arm bei 1,32 ± 0,67 (vgl. Tabelle 4 im CSR, (70)).

RMS1

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 42%igen Reduktion der „Jährlichen Schubrate“ (Rate Ratio: 0,58 [0,46; 0,73]; p-Wert < 0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe Tabelle 4-24 und Tabelle 4-27).

RMS2

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 64%igen Reduktion der „Jährlichen Schubrate“ (Rate Ratio: 0,36 [0,20; 0,65]; p-Wert = 0,0007). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe Tabelle 4-24 und Tabelle 4-27).

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Kaplan-Meier-Kurven der TTE-Analysen und Forest-Plots der IPD-Metaanalyse der jeweiligen Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen sind im entsprechenden Dossieranalysen-Dokument zu finden (54).

Zeit bis zum Auftreten eines Schubs

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schubs aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I

Zeit bis zum Auftreten eines Schubs OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	120/411 (29,2)	71/410 (17,3)	NE [NE; NE] 14,9 [10,5; 19,2]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,54 [0,40; 0,72]	< 0,0001
RMS1	94/336 (28,0)	56/346 (16,2)	NE [NE; NE] 16,4 [11,1; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,53 [0,38; 0,74]	0,0001
RMS2	22/59 (37,3)	12/54 (22,2)	NE [19,0; NE] 8,1 [3,3; 19,0]	NE [NE; NE] NE [10,3; NE]	0,44 [0,22; 0,91]	0,0224

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (54)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schubs aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II

Zeit bis zum Auftreten eines Schubs OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	119/418 (28,5)	74/417 (17,7)	NE [NE; NE] 13,6 [9,6; 18,3]	23,7 [NE; NE] 23,7 [NE; NE]	0,54 [0,40; 0,72]	< 0,0001
RMS1	101/356 (28,4)	64/342 (18,7)	NE [NE; NE] 14,0 [9,6; 18,9]	23,7 [NE; NE] 23,7 [NE; NE]	0,58 [0,42; 0,79]	0,0006
RMS2	11/47 (23,4)	7/57 (12,3)	NE [NE; NE] 15,2 [6,3; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,45 [0,17; 1,15]	0,0868

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (54)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schubs aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis zum Auftreten eines Schubs IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	239/829 (28,8)	145/827 (17,5)	NE [NE; NE] 14,3 [11,1; 17,3]	23,7 [23,7; NE] 23,7 [23,7; NE]	0,54 [0,44; 0,66]	< 0,0001
RMS1	195/692 (28,2)	120/688 (17,4)	NE [NE; NE] 14,9 [11,4; 18,3]	23,7 [23,7; NE] 23,7 [23,7; NE]	0,55 [0,44; 0,70]	< 0,0001
RMS2	33/106 (31,1)	19/111 (17,1)	NE [NE; NE] 11,7 [5,7; NE]	NE [NE; NE] NE [20,7; NE]	0,44 [0,25; 0,79]	0,0043

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (54)

Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines Schubs“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 46%igen Reduktion des Risikos eines Schubs (HR: 0,54 [0,44; 0,66]; p-Wert < 0,0001).

RMS1

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 45%igen Reduktion des Risikos eines Schubs (HR: 0,55 [0,44; 0,70]; p-Wert < 0,0001).

RMS2

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 56%igen Reduktion des Risikos eines Schubs (HR: 0,44 [0,25; 0,79]; p-Wert = 0,0043).

Anteil Patienten ohne Schub

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Anteil Patienten ohne Schub aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil Patienten ohne Schub OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	244/366 (66,7)	303/377 (80,4)	0,14 [0,08; 0,20]	2,09 [1,49; 2,94]	1,21 [1,11; 1,32] 0,83 [0,76; 0,90]	< 0,0001
RMS1	205/301 (68,1)	260/319 (81,5)	0,14 [0,07; 0,20]	2,09 [1,43; 3,05]	1,20 [1,09; 1,31] 0,84 [0,76; 0,91]	< 0,0001
RMS2	30/52 (57,7)	37/49 (75,5)	0,21 [0,04; 0,38]	2,94 [1,16; 7,48]	1,37 [1,05; 1,77] 0,73 [0,56; 0,95]	0,0187

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; rRR: reverse Relative Risiko (um den Transfer zu erleichtern);
Quelle: (54)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil Patienten ohne Schub aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil Patienten ohne Schub OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	227/353 (64,3)	292/370 (78,9)	0,15 [0,08; 0,21]	2,13 [1,52; 2,97]	1,22 [1,12; 1,34] 0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
RMS1	193/300 (64,3)	234/301 (77,7)	0,13 [0,06; 0,21]	2,00 [1,39; 2,88]	1,21 [1,09; 1,33] 0,83 [0,75; 0,92]	0,0003
RMS2	28/40 (70,0)	45/53 (84,9)	0,15 [-0,02; 0,32]	2,43 [0,88; 6,71]	1,21 [0,96; 1,53] 0,82 [0,65; 1,04]	0,1041

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; rRR: reverse Relative Risiko (um den Transfer zu erleichtern);
Quelle: (54)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil Patienten ohne Schub aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil Patienten ohne Schub IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	471/719 (65,5)	595/747 (79,7)	0,14 [0,10; 0,19]	2,11 [1,66; 2,67]	1,21 [1,14; 1,29] 0,82 [0,77; 0,88]	< 0,0001
RMS1	398/601 (66,2)	494/620 (79,7)	0,13 [0,09; 0,18]	2,03 [1,57; 2,64]	1,20 [1,12; 1,28] 0,83 [0,78; 0,89]	< 0,0001
RMS2	58/92 (63,0)	82/102 (80,4)	0,17 [0,05; 0,30]	2,56 [1,31; 5,01]	1,27 [1,06; 1,52] 0,79 [0,66; 0,94]	0,0099

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; rRR: reverse Relative Risiko (um den Transfer zu erleichtern);
Quelle: (54)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten ohne Schub“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit für Schubfreiheit um 21 % (RR: 1,21 [1,11; 1,29]; p-Wert < 0,0001).

RMS1

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit für Schubfreiheit um 20 % (RR: 1,21 [1,12; 1,28]; p-Wert < 0,0001).

RMS2

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit für Schubfreiheit um 27 % (RR: 1,27 [1,09; 1,52]; p-Wert = 0,0099).

Schübe nach Schweregrad

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schübe nach Schweregrad aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I

OPERA I		IFN beta-1a		Ocrelizumab	
		N	Anzahl Schübe	N	Anzahl Schübe
Gesamtstudien- population	Milde Schübe	411	70	410	42
	Mittelschwere Schübe		83		50
	Schwere Schübe		13		4
RMS1	Milde Schübe	336	53	346	32
	Mittelschwere Schübe		64		43
	Schwere Schübe		9		2
RMS2	Milde Schübe	59	16	54	8
	Mittelschwere Schübe		15		6
	Schwere Schübe		4		2

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; **Quelle:** (54)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schübe nach Schweregrad aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II

OPERA II		IFN beta-1a		Ocrelizumab	
		N	Anzahl Schübe	N	Anzahl Schübe
Gesamtstudien- population	Milde Schübe	418	71	417	45
	Mittelschwere Schübe		84		44
	Schwere Schübe		13		9
RMS1	Milde Schübe	356	59	342	38
	Mittelschwere Schübe		71		41
	Schwere Schübe		12		9
RMS2	Milde Schübe	47	8	57	4
	Mittelschwere Schübe		10		3
	Schwere Schübe		1		0

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; **Quelle:** (54)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Schübe nach Schweregrad aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Metaanalyse OPERA I/II		IFN beta-1a		Ocrelizumab	
		N	Anzahl Schübe	N	Anzahl Schübe
Gesamtstudienpopulation	Milde Schübe	829	141	827	87
	Mittelschwere Schübe		167		94
	Schwere Schübe		26		13
RMS1	Milde Schübe	692	112	688	70
	Mittelschwere Schübe		135		84
	Schwere Schübe		21		11
RMS2	Milde Schübe	106	24	111	12
	Mittelschwere Schübe		25		9
	Schwere Schübe		5		2

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; **Quelle:** (54)

Beschreibung der Ergebnisse für „Schübe nach Schweregrad“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab hat im Vergleich mit IFN beta-1a eine deutlich geringere Anzahl Schübe. Die Wirksamkeit auf eine Verringerung der Zahl von Schüben ist dabei unabhängig vom Schweregrad gleichermaßen stark ausgeprägt.

RMS1

Ocrelizumab zeigt eine deutlich geringere Anzahl an Schüben im Vergleich zu IFN beta-1a.

RMS2

Ocrelizumab zeigt eine deutlich geringere Anzahl an Schüben im Vergleich zu IFN beta-1a.

4.3.1.3.1.2 Fortschreiten der Behinderung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Fortschreiten der Behinderung

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Der Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ basiert auf der EDSS-basierten Hauptanalyse und EDSS- und MSFC-basierten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> · Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> · EDSS-basierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) ○ Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation) ○ Anteil mit CDP-24 (mit Imputation) · MSFC-basierte Analysen (ohne Imputation) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression ○ Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression ○ Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression ○ Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression ○ Veränderung vom Ausgangswert SDMT ○ Zeit bis LCVA-24-Progression <p>Instrumente und klinische Relevanz: Der EDSS ist eine Skala zur Messung des körperlichen Behinderungsgrades, deren Werte in 0,5 Schritten von 0 (normal) bis 10 (Tod infolge von MS) reichen. Um den EDSS-Wert zu bestimmen, werden Werte aus sieben funktionellen Systemen gemeinsam mit Beobachtungen und Informationen bezüglich der Gehfähigkeit und der Verwendung von Gehhilfen berücksichtigt. Die klinisch relevante Veränderung des EDSS ist gemäß der EMA-Leitlinie definiert als ein Anstieg von ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert von $\leq 5,5$ und von $\geq 0,5$ bei einem Ausgangswert von über 5,5 (15). Ein Fortschreiten der Behinderung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der ersten klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 12 bzw. 24 Wochen bestätigt wird.</p> <p>Der MSFC besteht aus einer Kombination von drei Tests, in denen quantitativ die Funktion der oberen (9-HPT) und unteren Extremitäten (T25-FW) sowie die kognitive Funktion (PASAT) überprüft werden. Die Ergebnisse des T25-FW und des 9-HPT werden in der Einheit Sekunden gemessen, während das Ergebnis beim PASAT dimensionslos ist. Außerdem zeigen höhere Werte des T25-FW und des 9-HPT eine zunehmende Beeinträchtigung an. Dieses Verhältnis ist beim PASAT genau umgekehrt. Zur Berechnung des MSFC-Z-Scores werden die Werte der Einzelkomponenten umgerechnet und jeweils Z-Scores aus Mittelwerten, SD und einer Referenzpopulation gebildet. Aus diesen Z-Scores wird der MSFC-Z-Score gebildet. Je kleiner der Wert des MSFC-Z-Scores ist, desto stärker ist die Behinderungsprogression. Die klinisch relevante Veränderung des MSFC-Z-Score und der MSFC-Komponenten ist definiert als eine nach 24 Wochen bestätigte 20%ige Verschlechterung (76).</p> <p>Bei der Bewertung der MSFC-Ergebnisse ist zu beachten, dass die klinische Aussagekraft des MSFC-Z-Score unklar ist. Deshalb wird vorgeschlagen, die Ergebnisse der MSFC-Komponenten zur Beurteilung der Behinderungsprogression zu verwenden (77).</p> <p>Der SDMT ist ein Instrument zur Messung der kognitiven Funktionen, das auf Grund seiner einfacheren Anwendung als Alternative zum PASAT empfohlen wird. Die Veränderung vom Ausgangswert wird beim SDMT mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen von Baseline zur Woche 96 analysiert. Die Beurteilung der klinischen Relevanz für den SDMT basiert auf Grund des Fehlens eines klinischen Schwellenwertes bei statistisch signifikanten Ergebnissen auf einer Hedges g-Bewertung. Der LCVA ist ein Instrument zur Messung des Sehens bei niedrigem Kontrast. Die Beurteilung der klinischen Relevanz für die LCVA basiert auf einer nach 24 Wochen bestätigten Verschlechterung von zwei Zeilen bei einem Kontrast von 1,25% (16, 78).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Erhebungszeitpunkte: Eine EDSS-Behinderungsprogression wird nur gewertet, wenn sie innerhalb der Beobachtungszeit unter Studienmedikation neu auftritt und durch eine konfirmatorische Erhebung nach 24 Wochen bestätigt wird. EDSS-Bewertungen zwischen diesen Zeitpunkten müssen ebenso die Kriterien einer Progression erfüllen. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, liegt kein Progress im Sinne der Endpunktdefinition vor. Der EDSS wird gemäß Studienprotokoll regulär alle 12 Wochen erhoben. Eine MSFC-Behinderungsprogression wird gewertet, wenn sie innerhalb der Beobachtungszeit unter Studienmedikation neu auftritt und durch eine konfirmatorische Erhebung nach 24 Wochen bestätigt wird.</p> <p>Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip. Bei TTE-Analysen werden Patienten ohne neu dokumentierte Behinderungsprogression oder ohne Bestätigung einer neu aufgetretenen Behinderungsprogression zum Studienende zensiert. Zusätzlich werden die Patienten zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert, für die keine neue Behinderungsprogression dokumentiert wurde und die aus der Studie ausgeschieden sind. Um konsistent mit dem Vorgehen im Studienbericht zu sein, werden Patienten mit neu dokumentierter Behinderungsprogression, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung der EDSS-Behinderungsprogression vorliegt, am Tag des Behandlungsabbruchs zensiert. In einer weiteren Analyse wird bei diesen Patienten am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert (siehe 4.2.5.2 und 4.2.5.4). Analog werden bei der Analyse von Anteilen Patienten mit neu dokumentierter EDSS-Behinderungsprogression, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung der Behinderungsprogression vorlag, am Tag des Behandlungsabbruchs ausgeschlossen. In einer weiteren Analyse wird für diese Patienten am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fortschreiten der Behinderung in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Opera I/II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet durch die EDSS-Endpunkterheber erhoben. In der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

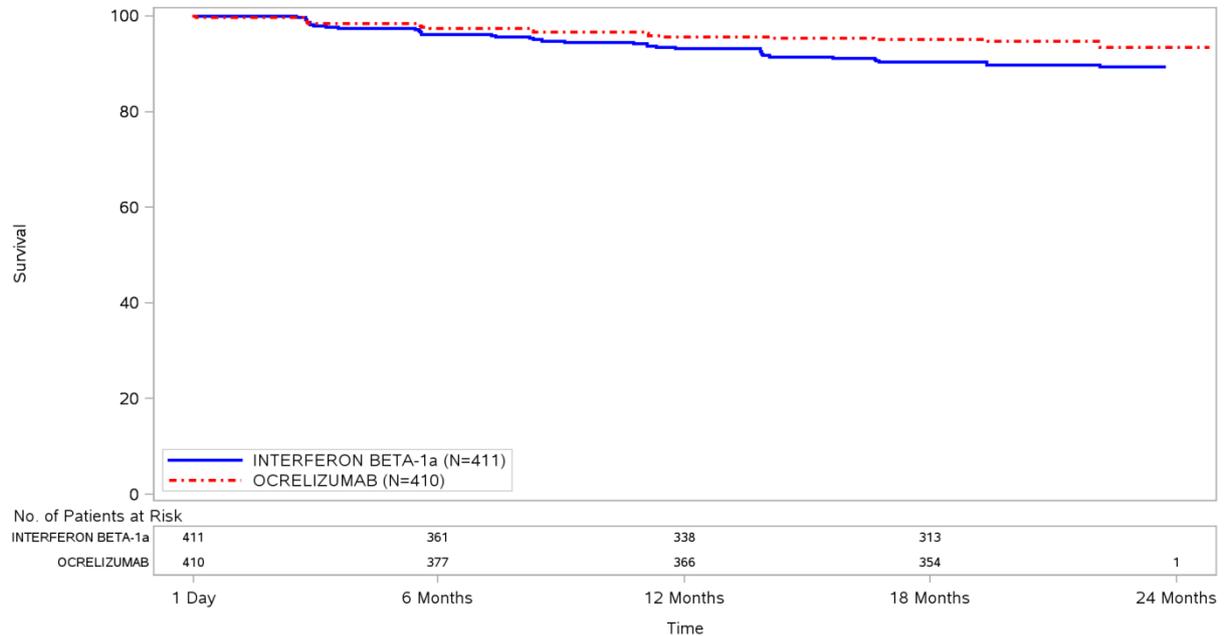
Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudien- population	39/411 (9,5)	24/410 (5,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,57 [0,34; 0,95]	0,0278
RMS1	29/336 (8,6)	20/346 (5,8)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,63 [0,35; 1,11]	0,1042
RMS2	8/59 (13,6)	3/54 (5,6)	NE [NE; NE] NE [13,9; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,38 [0,10; 1,45]	0,1435

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

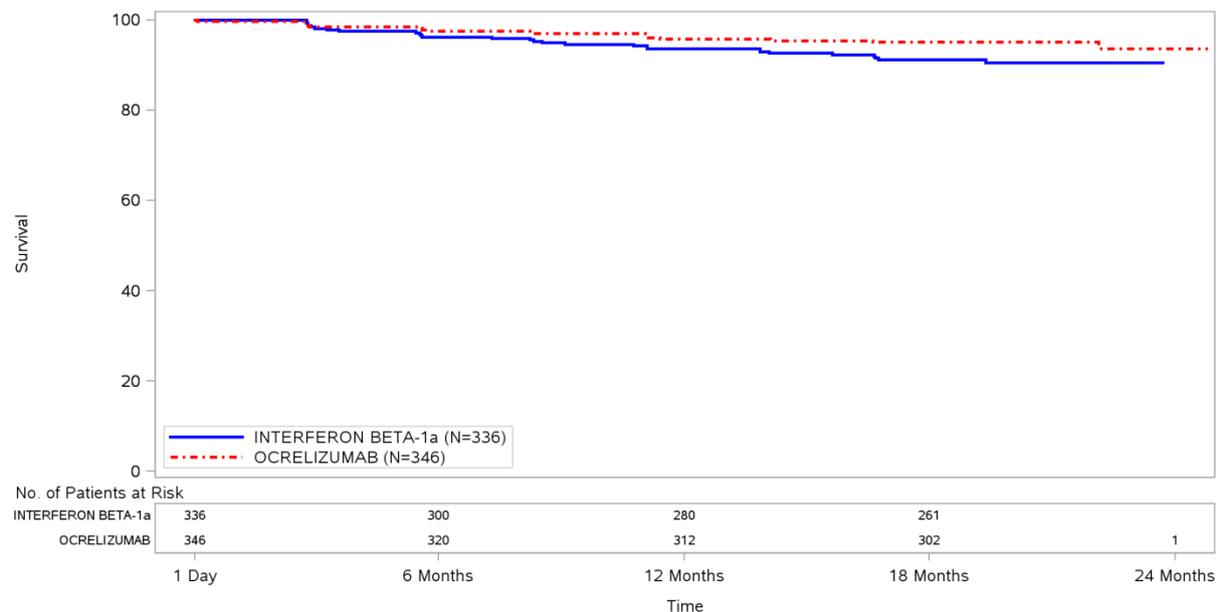
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_092.pdf 19JUL2017 20:21

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I – Gesamtstudienpopulation

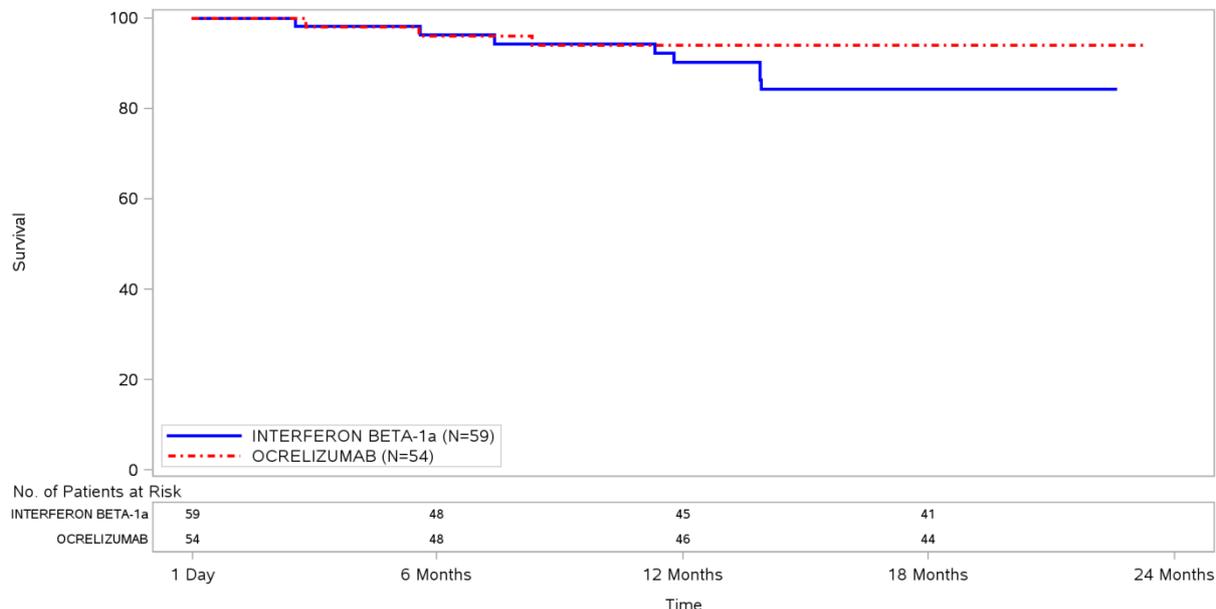
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_RMS1_092.pdf 25JUL2017 14:44

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I – RMS1

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:36

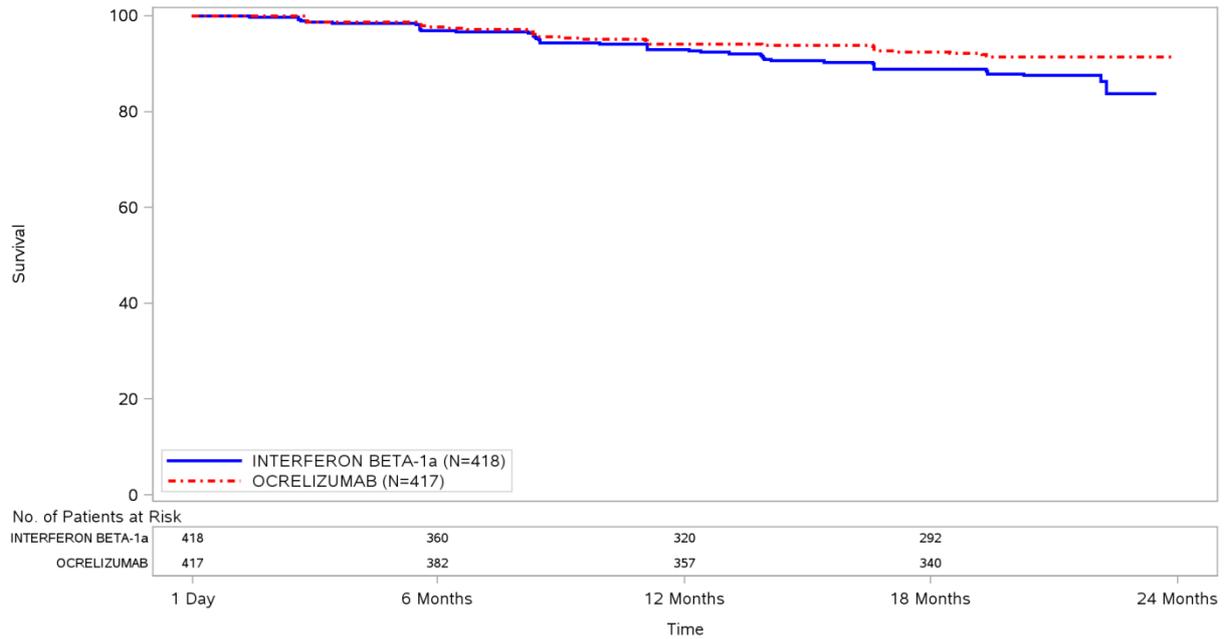
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I – RMS2

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudien- population	48/418 (11,5)	33/417 (7,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,63 [0,40; 0,98]	0,0370
RMS1	39/356 (11,0)	26/342 (7,6)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,65 [0,40; 1,07]	0,0885
RMS2	6/47 (12,8)	6/57 (10,5)	NE [NE; NE] NE [20,2; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,72 [0,23; 2,23]	0,5678

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

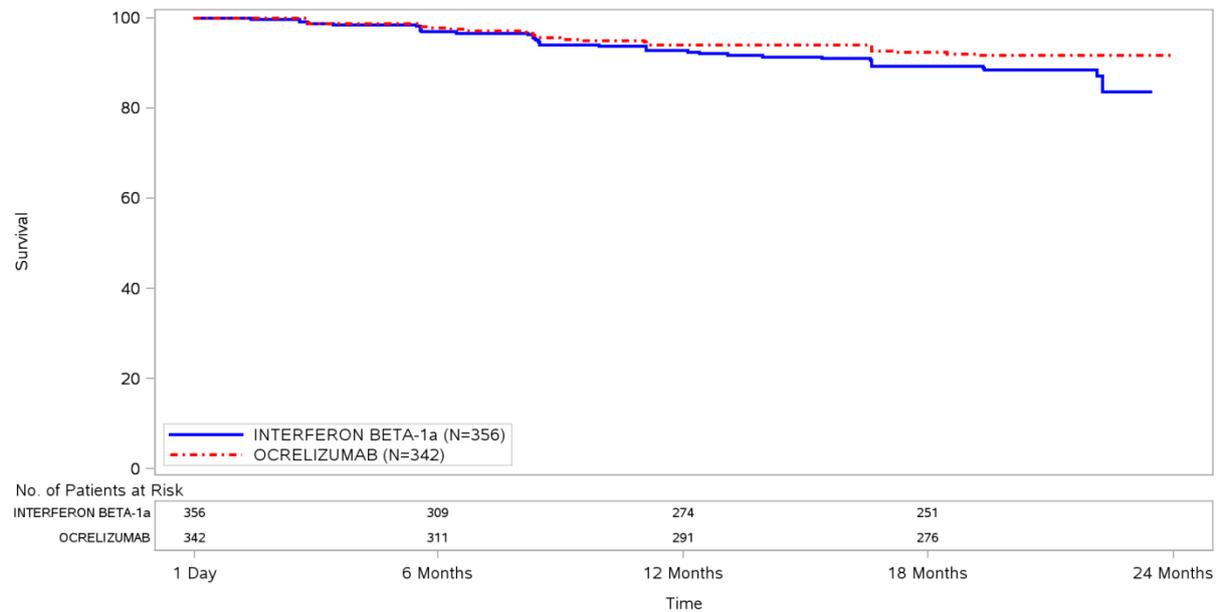
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_093.pdf 19JUL2017 20:21

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II – Gesamtstudienpopulation

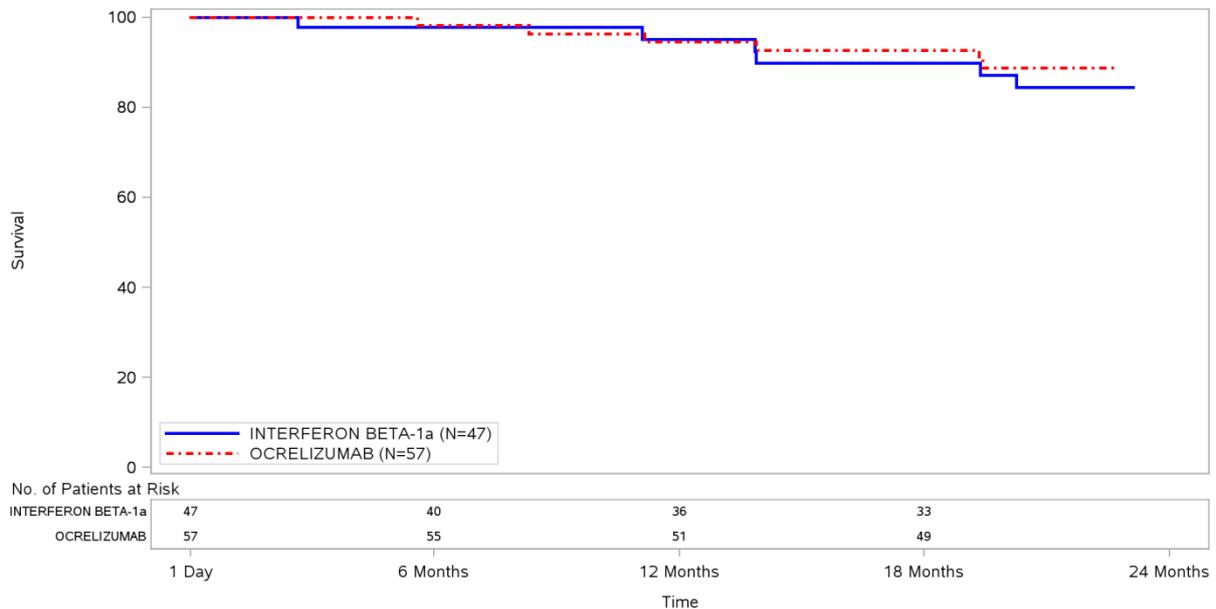
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 14:51

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II – RMS1

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093

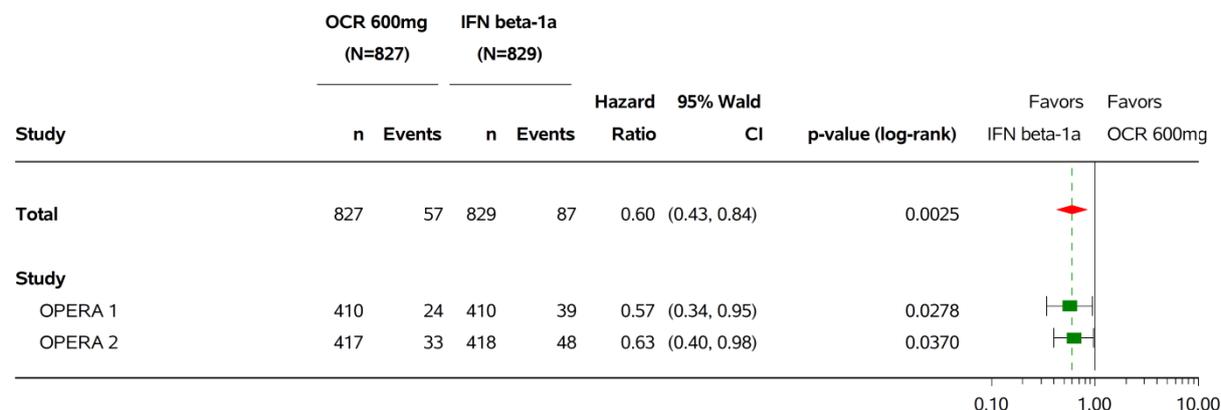


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:35

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II – RMS2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

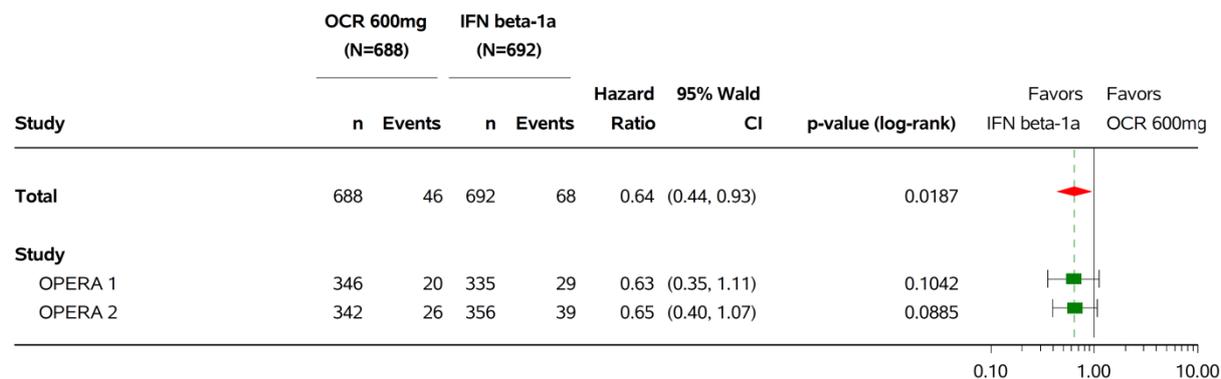
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_CDP24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 20:42

Abbildung 11: Forest Plot für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: P = 0,7825 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

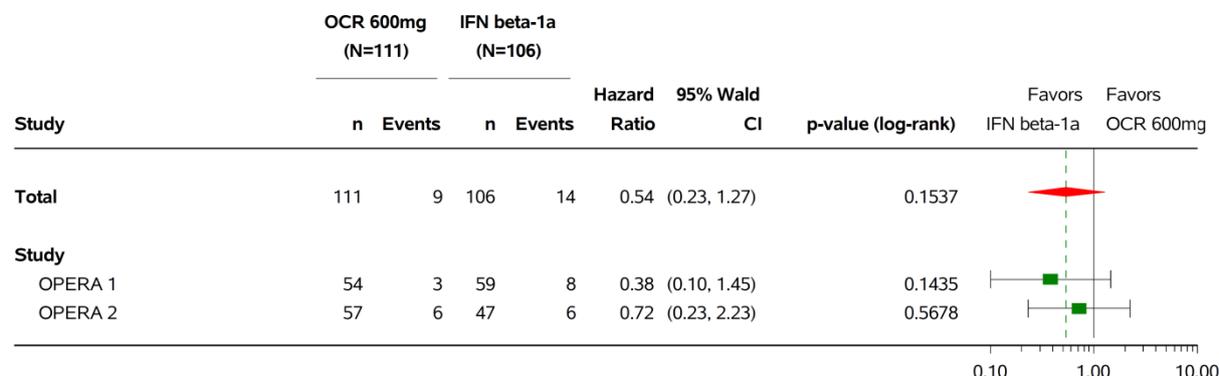
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_CDP24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 16:11

Abbildung 12: Forest Plot für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - Metaanalyse OPERA I/II – RMS1 (Heterogenität: P = 0,9207 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_CDP24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 10:46

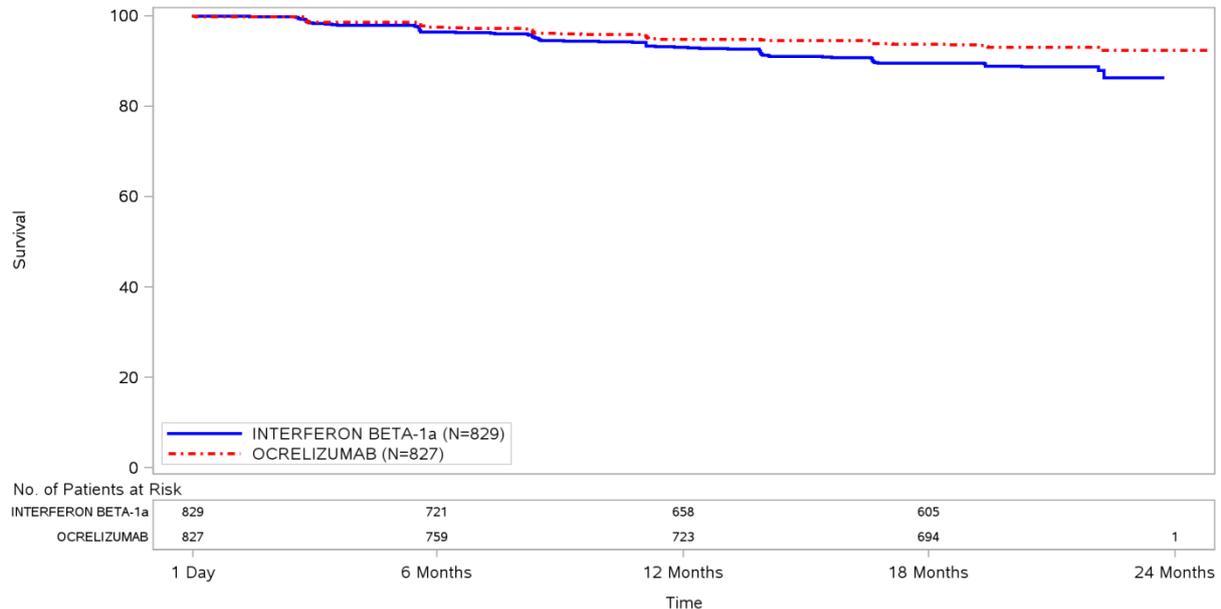
Abbildung 13: Forest Plot für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - Metaanalyse OPERA I/II – RMS2 (Heterogenität: P = 0,5079 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	87/829 (10,5)	57/827 (6,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,60 [0,43; 0,84]	0,0025
RMS1	68/692 (9,8)	46/688 (6,7)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,64 [0,44; 0,93]	0,0187
RMS2	14/106 (13,2)	9/111 (8,1)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,54 [0,23; 1,27]	0,1537

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

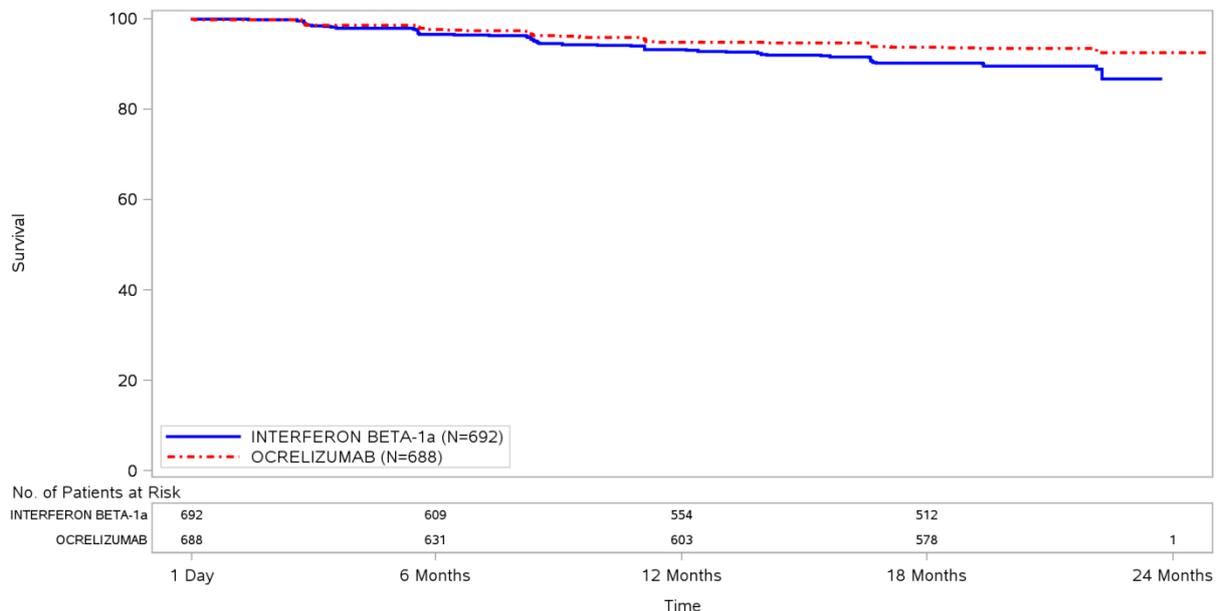
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_3422.pdf 19JUL2017 20:05

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation

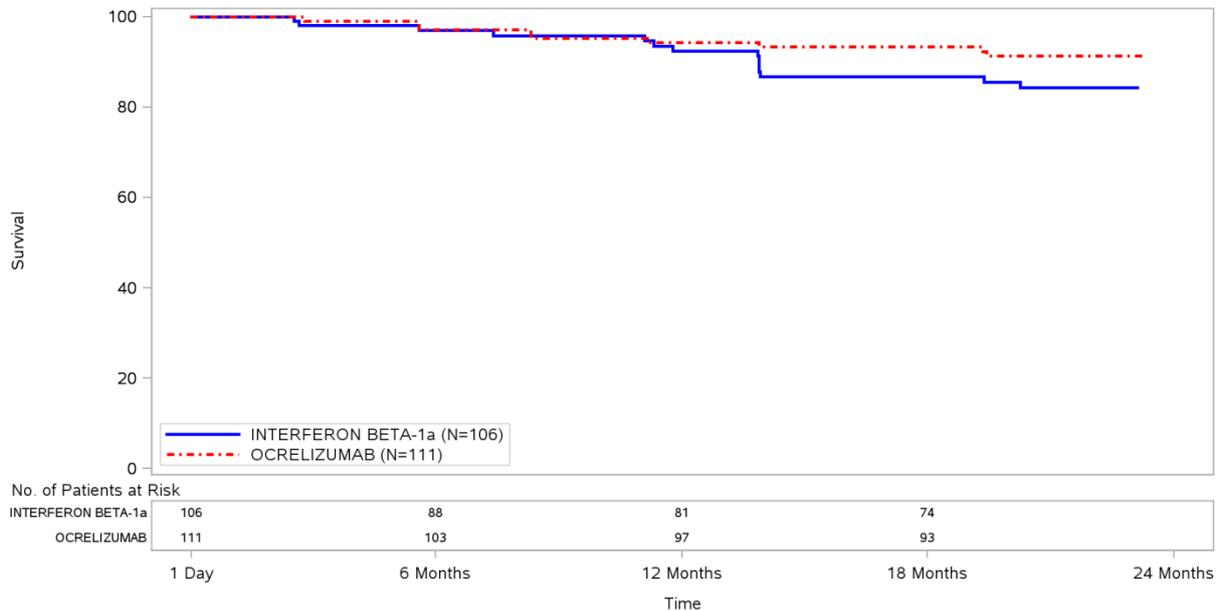
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_RMS1_3422.pdf 20JUL2017 22:07

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:22

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2

Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 40%igen Reduktion des Risikos einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (HR: 0,60 [0,43; 0,84]; p-Wert = 0,0025). Die EDSS-Baselinewerte der beiden Arme unterscheiden sich nicht signifikant. Der Mittelwert \pm SD liegt im IFN beta-1a-Arm bei $2,79 \pm 1,33$ und im Ocrelizumab-Arm bei $2,82 \pm 1,27$. Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (70).

RMS1

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 36%igen Reduktion des Risikos einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (HR: 0,64 [0,44; 0,93]; p-Wert = 0,0187). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (79).

RMS2

Ocrelizumab zeigt zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch einen positiven Trend im Hinblick auf die Reduktion des Risikos einer nach 24 Wochen bestätigten Behinde-

rungsprogression (HR: 0,54 [0,23; 1,27]; p-Wert = 0,1537). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (79).

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
			IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudien- population	42/411 (10,2)	25/410 (6,1)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,56 [0,34; 0,91]	0,0183
RMS1	31/336 (9,2)	21/346 (6,1)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,62 [0,36; 1,08]	0,0874
RMS2	9/59 (15,3)	3/54 (5,6)	NE [NE; NE] NE [13,9; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,32 [0,09; 1,20]	0,0769

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
			IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudien- population	60/418 (14,4)	39/417 (9,4)	NE [NE; NE] NE [22,2; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,59 [0,40; 0,89]	0,0107
RMS1	46/356 (12,9)	30/342 (8,8)	NE [NE; NE] NE [22,2; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,64 [0,40; 1,02]	0,0561
RMS2	9/47 (19,1)	7/57 (12,3)	NE [NE; NE] NE [13,9; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,56 [0,21; 1,51]	0,2470

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudien- population	102/829 (12,3)	64/827 (7,7)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,58 [0,42; 0,79]	0,0005
RMS1	77/692 (11,1)	51/688 (7,4)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,63 [0,44; 0,90]	0,0104
RMS2	18/106 (17,0)	10/111 (9,0)	NE [NE; NE] NE [19,4; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,45 [0,21; 0,99]	0,0419

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)“ auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS2

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse zeigt für Ocrelizumab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber IFN beta-1a. Damit wird der positive Trend der Hauptanalyse bestätigt.

Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert*
Gesamtstudien- population	38/290 (13,1)	20/304 (6,6)	-0,06 [-0,11; -0,02]	0,46 [0,26; 0,82]	0,50 [0,30; 0,84]	0,0086
RMS1	29/240 (12,1)	16/264 (6,1)	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,46 [0,24; 0,88]	0,50 [0,28; 0,89]	0,0195
RMS2	8/39 (20,5)	3/34 (8,8)	-0,16 [-0,37; 0,05]	0,30 [0,07; 1,35]	0,34 [0,09; 1,23]	0,1011

*Der p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); **Abkürzungen:** ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (67)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert*
Gesamtstudien- population	44/258 (17,1)	33/289 (11,4)	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,62 [0,38; 1,02]	0,67 [0,44; 1,02]	0,0632
RMS1	35/218 (16,1)	26/232 (11,2)	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,66 [0,38; 1,14]	0,71 [0,44; 1,14]	0,1534
RMS2	6/31 (19,4)	6/44 (13,6)	-0,05 [-0,21; 0,12]	0,71 [0,20; 2,51]	0,76 [0,27; 2,13]	0,6076

*Der p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); **Abkürzungen:** ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (67)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert*
Gesamtstudien- population	82/548 (15,0)	53/593 (8,9)	-0,06 [-0,10; -0,03]	0,55 [0,38; 0,79]	0,60 [0,43; 0,82]	0,0018
RMS1	64/458 (14,0)	42/496 (8,5)	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,57 [0,37; 0,86]	0,61 [0,43; 0,88]	0,0088
RMS2	14/70 (20,0)	9/78 (11,5)	-0,09 [-0,22; 0,03]	0,52 [0,21; 1,32]	0,58 [0,26; 1,27]	0,1743

*Der p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); **Abkürzungen:** ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (67)

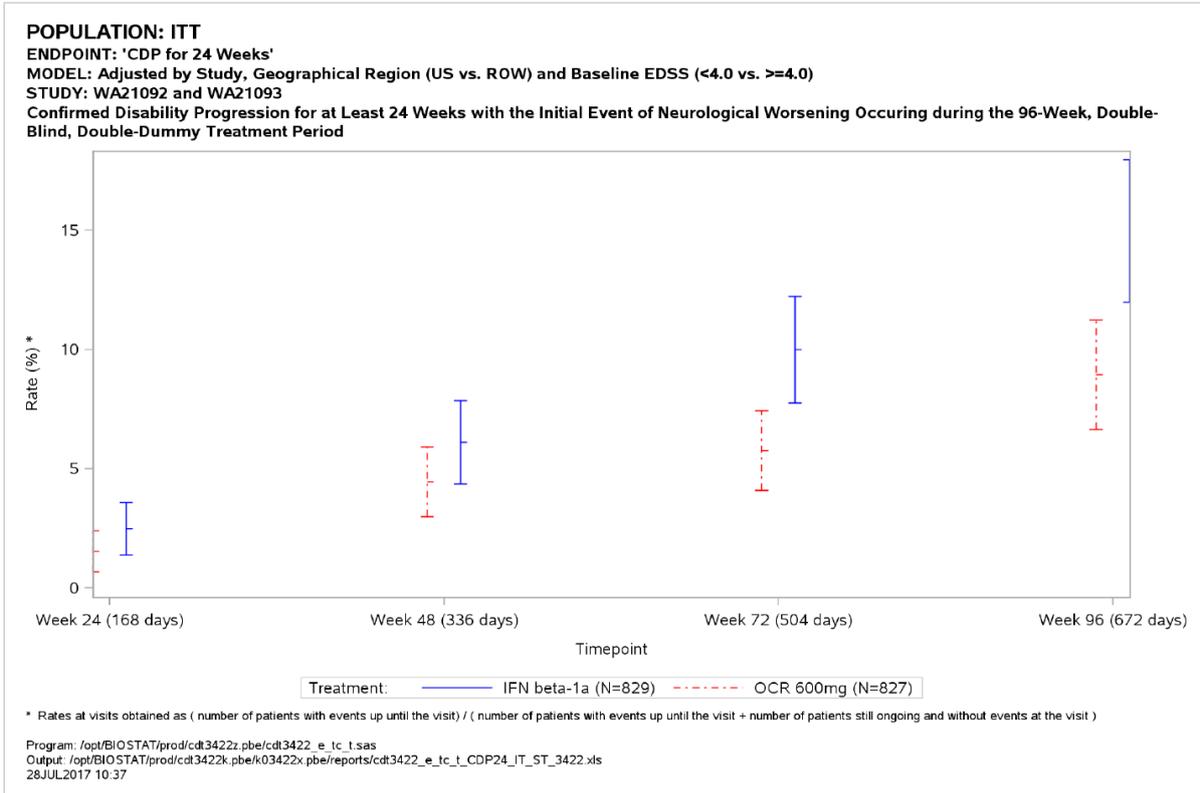


Abbildung 17: Anteile Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation

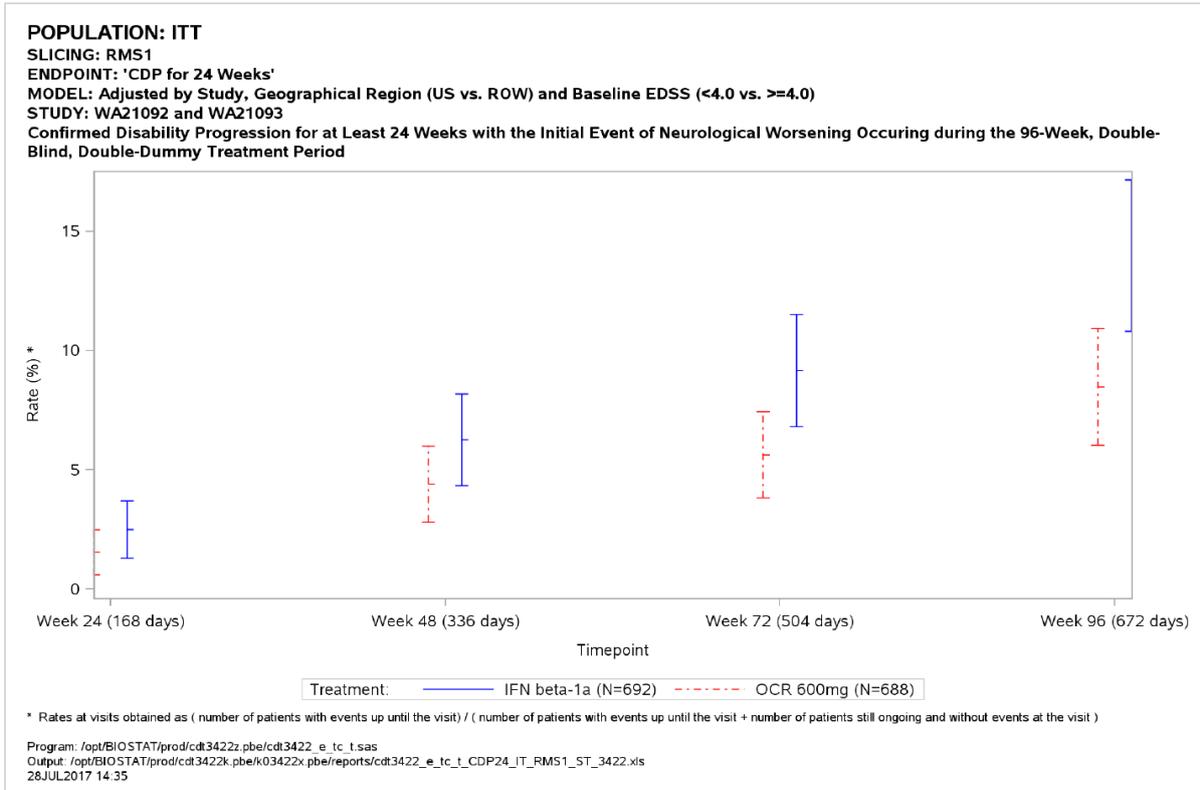


Abbildung 18: Anteile Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1

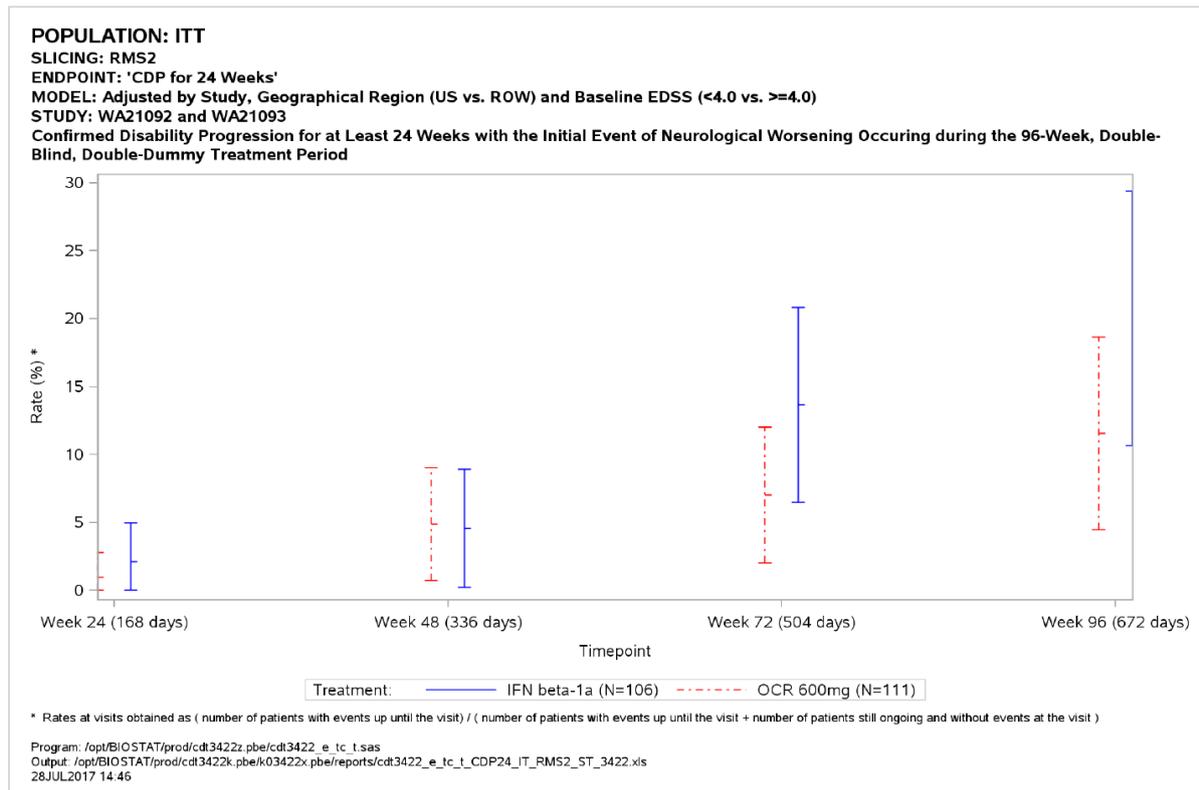


Abbildung 19: Anteile CDP-24 (ohne Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS2

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt den positiven Trend der Hauptanalyse. Der Effektschätzer zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, weist jedoch auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin.

Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit CDP-24 (mit Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert*
Gesamtstudien- population	41/293 (14,0)	21/305 (6,9)	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,45 [0,26; 0,79]	0,49 [0,30; 0,81]	0,0054
RMS1	31/242 (12,8)	17/265 (6,4)	-0,07 [-0,12; -0,01]	0,46 [0,25; 0,86]	0,50 [0,28; 0,88]	0,0160
RMS2	9/40 (22,5)	3/34 (8,8)	-0,16 [-0,38; 0,05]	0,26 [0,06; 1,14]	0,30 [0,09; 1,05]	0,0600

*Der p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); **Abkürzungen:** ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (67)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit CDP-24 (mit Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert*
Gesamtstudien- population	56/270 (20,7)	39/295 (13,2)	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,58 [0,37; 0,90]	0,65 [0,45; 0,94]	0,0217
RMS1	42/225 (18,7)	30/236 (12,7)	-0,06 [-0,13; 0,00]	0,63 [0,38; 1,06]	0,71 [0,46; 1,08]	0,1099
RMS2	9/34 (26,5)	7/45 (15,6)	-0,11 [-0,28; 0,07]	0,54 [0,17; 1,65]	0,63 [0,26; 1,51]	0,2986

*Der p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); **Abkürzungen:** ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (67)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit CDP-24 (mit Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert*
Gesamtstudien- population	97/563 (17,2)	60/600 (10,0)	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,52 [0,37; 0,74]	0,58 [0,43; 0,79]	0,0004
RMS1	73/467 (15,6)	47/501 (9,4)	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,55 [0,37; 0,82]	0,62 [0,44; 0,87]	0,0054
RMS2	18/74 (24,3)	10/79 (12,7)	-0,12 [-0,25; 0,00]	0,43 [0,18; 1,02]	0,51 [0,25; 1,03]	0,0597

*Der p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); **Abkürzungen:** ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (67)

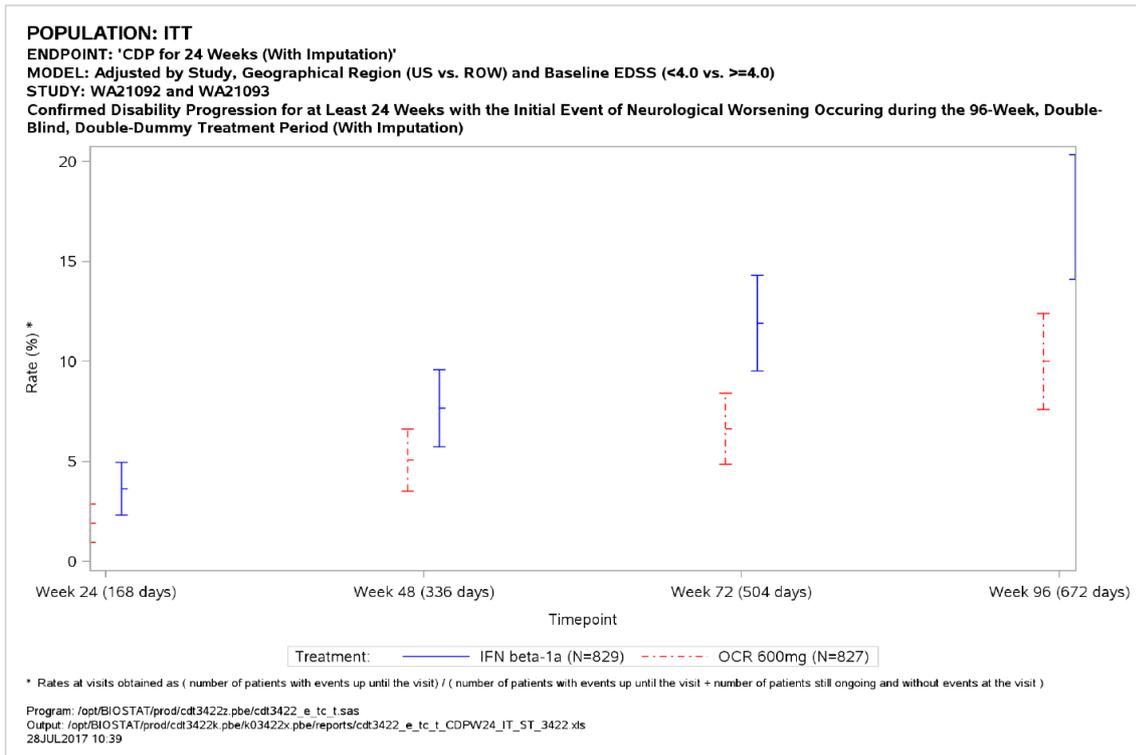


Abbildung 20: Anteile Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation

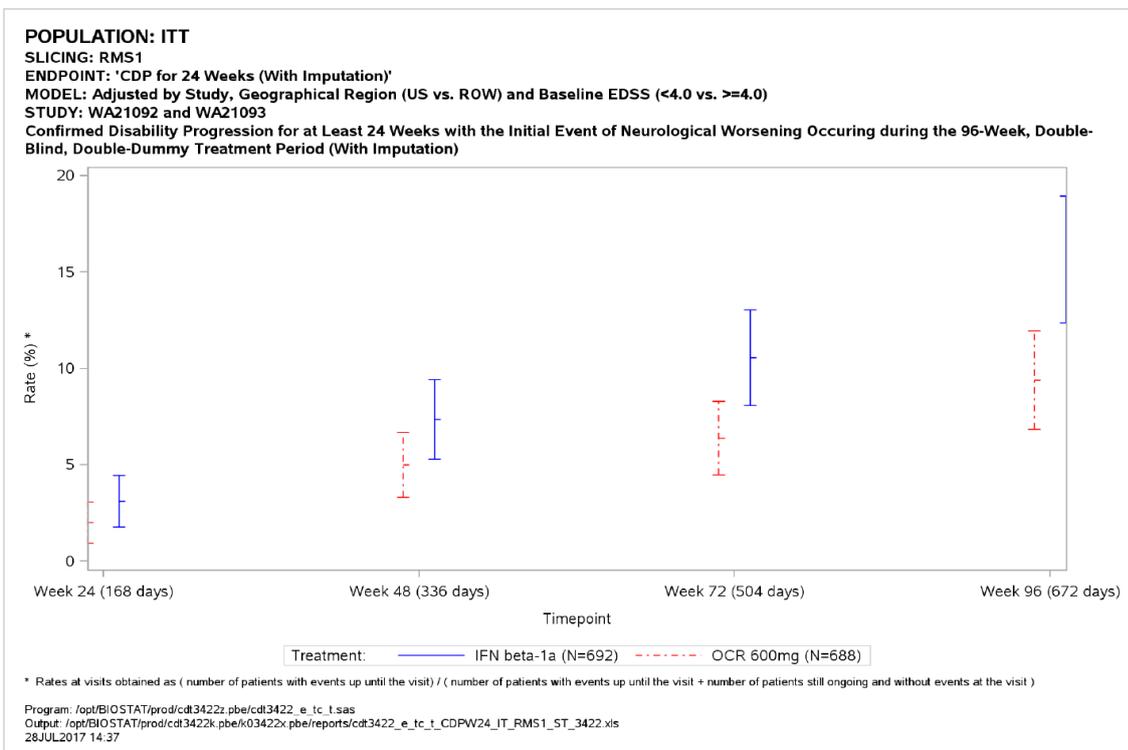


Abbildung 21: Anteile Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1

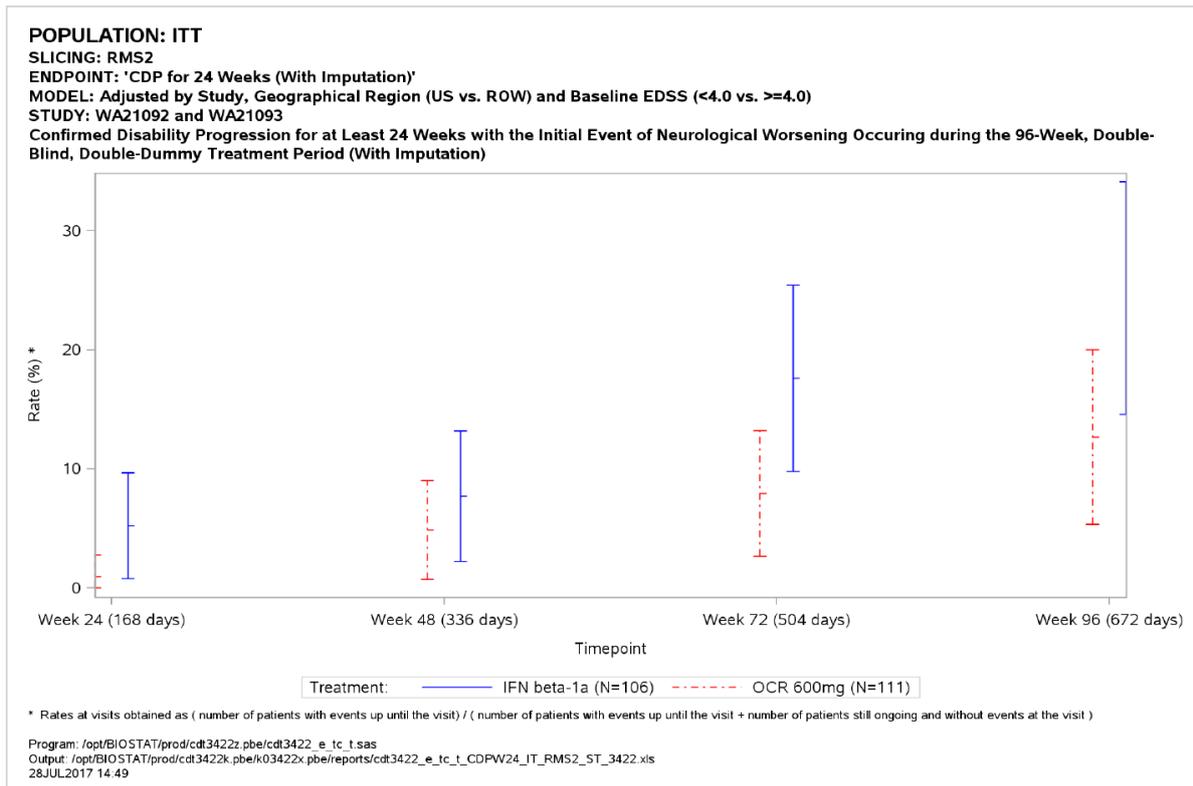


Abbildung 22: Anteile Patienten mit CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CDP-24 (mit Imputation)“ auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS2

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt den positiven Trend der Hauptanalyse. Der Effektschätzer zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, weist jedoch auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin.

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	123/411 (29,9)	121/410 (29,5)	NE [NE; NE] 8,3 [5,6; 13,8]	NE [NE; NE] 8,3 [5,5; 12,0]	0,99 [0,77; 1,27]	0,9073
RMS1	98/336 (29,2)	99/346 (28,6)	NE [NE; NE] 11,0 [5,6; 13,9]	NE [NE; NE] 8,3 [5,6; 16,6]	0,99 [0,75; 1,30]	0,9176
RMS2	18/59 (30,5)	21/54 (38,9)	NE [NE; NE] 5,6 [2,8; NE]	NE [11,1; NE] 3,0 [2,8; 11,1]	1,35 [0,70; 2,58]	0,3502

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	110/417 (26,4)	137/417 (32,9)	NE [NE; NE] 11,1 [5,6; NE]	NE [NE; NE] 5,6 [2,9; 8,3]	1,29 [1,00; 1,66]	0,0476
RMS1	95/355 (26,8)	101/342 (29,5)	NE [NE; NE] 11,0 [5,6; NE]	NE [NE; NE] 5,7 [5,5; 11,1]	1,14 [0,86; 1,50]	0,3836
RMS2	13/47 (27,7)	30/57 (52,6)	NE [NE; NE] 11,1 [2,8; NE]	13,9 [8,2; NE] 2,9 [2,8; 8,2]	2,14 [1,08; 4,24]	0,0257

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	233/828 (28,1)	258/827 (31,2)	NE [NE; NE] 11,0 [5,7; 13,8]	NE [NE; NE] 5,6 [5,6; 8,3]	1,13 [0,95; 1,35]	0,1862
RMS1	193/691 (27,9)	200/688 (29,1)	NE [NE; NE] 11,0 [6,0; 13,8]	NE [NE; NE] 8,3 [5,6; 11,1]	1,06 [0,87; 1,29]	0,5888
RMS2	31/106 (29,2)	51/111 (45,9)	NE [NE; NE] 5,6 [2,8; NE]	NE [11,1; NE] 2,9 [2,8; 5,6]	1,69 [1,06; 2,69]	0,0233

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „MSFC-24-Z-Score-Progression“ auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Bei der Bewertung der MSFC-Ergebnisse ist zu beachten, dass die klinische Aussagekraft des MSFC-Z-Score unklar ist. Deshalb wird vorgeschlagen, die Ergebnisse der MSFC-Komponenten zur Beurteilung der Behinderungsprogression zu verwenden (77). Die Ergebnisse des MSFC-Z-Scores werden hier der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse der MSFC-Komponenten erfolgt anschließend.

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt. Die Baselinewerte des MSFC-24-Z-Score sind in beiden Studienarmen vergleichbar (70).

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt.

RMS2

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt, aufgrund der unklaren klinischen Aussagekraft des Z-Scores erfolgt die Beschreibung jedoch auf Basis der Ergebnisse der MSFC-Komponenten (siehe nächste Abschnitte). Da zwei von drei MSFC-Komponenten auf Grund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar sind (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-56), basiert die Beschreibung auf der MSFC-Komponente „Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression“. Deren Effektschätzer weist auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab gegenüber IFN beta-1a hin.

Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
			IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	49/411 (11,9)	30/410 (7,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,59 [0,37; 0,92]	0,0198
RMS1	40/336 (11,9)	25/346 (7,2)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,58 [0,35; 0,95]	0,0284
RMS2	6/59 (10,2)	4/54 (7,4)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,62 [0,17; 2,26]	0,4672

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
			IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	42/418 (10,0)	44/417 (10,6)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,99 [0,65; 1,51]	0,9667
RMS1	35/356 (9,8)	37/342 (10,8)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,07 [0,68; 1,71]	0,7632
RMS2	6/47 (12,8)	7/57 (12,3)	NE [NE; NE] NE [16,7; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,79 [0,27; 2,36]	0,6828

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	91/829 (11,0)	74/827 (8,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,77 [0,57; 1,05]	0,1002
RMS1	75/692 (10,8)	62/688 (9,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,80 [0,57; 1,12]	0,1963
RMS2	12/106 (11,3)	11/111 (9,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,72 [0,31; 1,64]	0,4313

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt das Ergebnis der Hauptanalyse. Der Effektschätzer zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, weist jedoch auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin. Die Baselinewerte der MSFC-Komponente T25-FW sind in beiden Studienarmen vergleichbar (70).

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt das Ergebnis der Hauptanalyse. Der Effektschätzer weist auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.

RMS2

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt den positiven Trend der Hauptanalyse. Der Effektschätzer zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, weist jedoch auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin.

Zeit bis MSFC-24-9 Hole Peg Test-Progression

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	7/411 (1,7)	10/410 (2,4)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,45 [0,55; 3,81]	0,4510
RMS1	6/336 (1,8)	10/346 (2,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,62 [0,59; 4,46]	0,3456
RMS2	0/59 (0,0)	0/54 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	17/417 (4,1)	7/417 (1,7)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,39 [0,16; 0,93]	0,0285
RMS1	15/355 (4,2)	6/342 (1,8)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,40 [0,15; 1,03]	0,0490
RMS2	1/47 (2,1)	0/57 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,2519

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	24/828 (2,9)	17/827 (2,1)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,69 [0,37; 1,28]	0,2339
RMS1	21/691 (3,0)	16/688 (2,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,75 [0,39; 1,44]	0,3885
RMS2	1/106 (0,9)	0/111 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,2519

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt das Ergebnis der Hauptanalyse. Der Effektschätzer zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, weist jedoch auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin. Die Baselinewerte der MSFC-Komponente 9-HPT sind in beiden Studienarmen vergleichbar (70).

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse unterstützt das Ergebnis der Hauptanalyse. Der Effektschätzer zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, weist jedoch auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hin.

RMS2

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	8/411 (1,9)	8/410 (2,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,98 [0,37; 2,61]	0,9682
RMS1	8/336 (2,4)	8/346 (2,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,95 [0,36; 2,55]	0,9277
RMS2	0/59 (0,0)	0/54 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	7/417 (1,7)	11/417 (2,6)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,54 [0,60; 3,97]	0,3710
RMS1	6/355 (1,7)	8/342 (2,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,36 [0,47; 3,91]	0,5721
RMS2	0/47	3/57 (5,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	>999 [0,00 ; NE]	0,1203

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	15/828 (1,8)	19/827 (2,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,24 [0,63; 2,44]	0,5328
RMS1	14/691 (2,0)	16/688 (2,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,12 [0,55; 2,30]	0,7489
RMS2	0/106 (0,0)	3/111 (2,7)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	>999 [0,00 ; NE]	0,1203

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht sinnvoll interpretierbar. Die Baselinewerte der MSFC-Komponente PASAT sind in beiden Studienarmen vergleichbar (70).

RMS1

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

RMS2

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

Veränderung vom Ausgangswert SDMT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert SDMT aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 – OPERA I

Veränderung vom Ausgangswert SDMT OPERA I	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	53,26 (16,67)	4,30 (1,01)	53,97 (17,38)	4,01 (0,94)	-0,29 (1,16) [-2,57; 1,99]	0,8011
RMS1	53,03 (17,12)	4,15 (1,10)	54,10 (18,11)	4,12 (1,03)	-0,03 (1,24) [-2,47; 2,41]	0,9794
RMS2	55,98 (13,86)	6,63 (3,07)	52,80 (13,52)	4,24 (2,71)	-2,39 (3,78) [-9,97; 5,19]	0,5302

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation; SE: Standardfehler; **Quelle:** (79)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert SDMT aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 – OPERA II

Veränderung vom Ausgangswert SDMT OPERA II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	52,67 (17,82)	2,06 (1,05)	54,89 (16,67)	5,37 (0,98)	3,31 (1,20) [0,95; 5,67] 3,26 [2,98; 3,54]	0,0061
RMS1	52,84 (17,26)	2,33 (1,19)	54,06 (15,97)	5,73 (1,16)	3,40 (1,33) [0,79; 6,02] 2,89 [2,60; 3,17]	0,0109
RMS2	53,11 (22,44)	1,70 (2,79)	58,30 (19,61)	4,95 (2,24)	3,25 (3,42) [-3,61; 10,10]	0,3469

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation; SE: Standardfehler; **Quelle:** (79)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert SDMT aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung vom Ausgangswert SDMT IPD-Metaanalyse OPERA I/II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert- differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	52,98 (17,23)	3,07 (0,73)	54,43 (17,03)	4,70 (0,68)	1,63 (0,84) [-0,02; 3,27]	0,0528
RMS1	52,93 (17,17)	3,10 (0,82)	54,08 (17,09)	4,92 (0,78)	1,82 (0,91) [0,03; 3,61] 2,27 [2,10; 2,45]	0,0464
RMS2	54,74 (18,00)	4,19 (1,99)	55,61 (17,04)	4,67 (1,73)	0,48 (2,49) [-4,45; 5,40]	0,8479

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation; SE: Standardfehler; **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „Veränderung vom Ausgangswert SDMT“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber IFN beta-1a. Die klinische Relevanz der Ergebnisse wird durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen bestätigt (oberes KI-Limit > 0,2).

RMS2

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zeit bis LCVA-24-Progression

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Zeit bis LCVA-24-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Zeit bis LCVA-24-Progression OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	9/411 (2,2)	8/410 (2,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,89 [0,34; 2,30]	0,8021
RMS1	6/336 (1,8)	8/346 (2,3)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,30 [0,45; 3,75]	0,6318
RMS2	3/59 (5,1)	0/56 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	< 0,01 [0,00 ; NE]	0,1122

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis LCVA-24-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Zeit bis LCVA-24-Progression OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudienpopulation	5/418 (1,2)	8/417 (1,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,55 [0,51; 4,75]	0,4372
RMS1	5/356 (1,4)	7/342 (2,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,42 [0,45; 4,47]	0,5490
RMS2	0/47 (0,0)	0/57 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis LCVA-24-Progression aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Zeit bis LCVA-24-Progression IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	IFN beta-1a	Ocrelizumab		
Gesamtstudien- population	14/829 (1,7)	16/827 (1,9)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,13 [0,55; 2,31]	0,7463
RMS1	11/692 (1,6)	15/688 (2,2)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	1,35 [0,62; 2,95]	0,4479
RMS2	3/106 (2,8)	0/111 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	< 0,01 [0,00 ; NE]	0,1122

Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab versus IFN beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (79)

Beschreibung der Ergebnisse für „LCVA-24-Progression“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

RMS1

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

RMS2

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

4.3.1.3.1.3 Fatigue

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Der Endpunkt Fatigue basiert auf einer Hauptanalyse und vier Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>Hauptanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)) <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation)) Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) (Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)) Veränderung vom Ausgangswert der kognitiven MFIS-Subskala (Veränderung kognitive MFIS-Subskala) Veränderung vom Ausgangswert der physischen MFIS-Subskala (Veränderung physische MFIS-Subskala) Veränderung vom Ausgangswert der psychosozialen MFIS-Subskala (Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala) <p>Instrument und klinische Relevanz: Die MFIS wird erhoben über einen standardisierten Fragebogen zur Beurteilung der Fatigue Symptomatik durch den Patienten. Er ist eine modifizierte Version des originalen Fatigue Impact Scale (80, 81) und ist Teil des Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (31, 82). Jedes Item wird nach dem Auftreten von Fatiguesymptomen zwischen 0 (nie) und 4 (fast immer) bewertet. Der addierte Gesamtscore reicht von 0 (keine Fatigue) bis 84 (stärkste vorstellbare Fatigue), d. h. ein steigender Wert im Zeitverlauf zeigt eine Zunahme der Fatigue und damit Verschlechterung der Symptomatik. Die 21 Items können in die kognitiven (10 Items), physischen (9 Items) und psychosozialen (2 Items) Subskalen unterteilt werden (83). Nach Learmonth et al. 2013 liegt eine klinisch bedeutsame patientenindividuelle Veränderung ab 20,2 Punkten vor (22). Veränderungen in den Subskalen werden mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen vom Ausgangswert zur Woche 96 analysiert. Für die Subskalen existiert kein etablierter, validierter Schwellenwert. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz wurden bei statistisch signifikanten Ergebnissen die standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges g betrachtet. Als Irrelevanzschwelle gilt ein Wert -0,2 (8).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der MFIS wurde zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 96 erhoben.</p> <p>Imputation und Zensierung: In der Hauptanalyse wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Hier umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip die Patienten, die Werte zu Studienbeginn und Woche 96 aufweisen (N (IFN beta-1a) = 579; N (Ocrelizumab) = 638). In der Sensitivitätsanalyse/Ergänzende Analyse wurden die Ergebnisse anhand einer konservativen Non-Responder-Imputation generiert. Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip die Patienten mit Werten zu Studienbeginn (N (IFN beta-1a) = 775; N (Ocrelizumab) = 784). Patienten ohne Werte zu Woche 96 werden als keine Veränderungen zum Ausgangswert gewertet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fatigue in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPERA I und OPERA II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung

Die Rücklaufquote für den Zeitpunkt Woche 96 war in den Therapiearmen 92 % bzw. 91 %.

Tabelle 4-65: Anteil der Patienten mit Bewertung für MFIS

Zeitpunkt	IFN beta-1a			Ocrelizumab		
	N ^a	Rücklaufquote MFIS ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklaufquote MFIS ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)
Studienbeginn	829	775/829 (93 %)	579/660 (88 %)	827	784/827 (95 %)	638/726 (88 %)
Woche 96	660	605/660 (92 %)		726	664/726 (91 %)	

Abkürzungen: MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Disposition of Patient, CSR Pooled Analysis Report WA21092 and WA21093 Seite 40 (70); b) (50)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse*Anteil Patienten mit MFIS-Progression*

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (MID 20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	15/303 (5,0)	13/325 (4,0)	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,78 [0,37; 1,68]	0,80 [0,39; 1,64]	0,5362
RMS1	14/249 (5,6)	11/279 (3,9)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,68 [0,30; 1,52]	0,69 [0,32; 1,50]	0,3505
RMS2	0/45 (0,0)	2/41 (4,9)	0,06 [-0,25; 0,37]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (MID 20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	21/276 (7,6)	16/313 (5,1)	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,66 [0,34; 1,29]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2299
RMS1	16/237 (6,8)	13/255 (5,1)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,74 [0,35; 1,58]	0,76 [0,37; 1,54]	0,4459
RMS2	3/30 (10,0)	3/44 (6,8)	0,06 [-0,27; 0,16]	0,67 [0,12; 3,61]	0,71 [0,16; 3,26]	0,6614

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

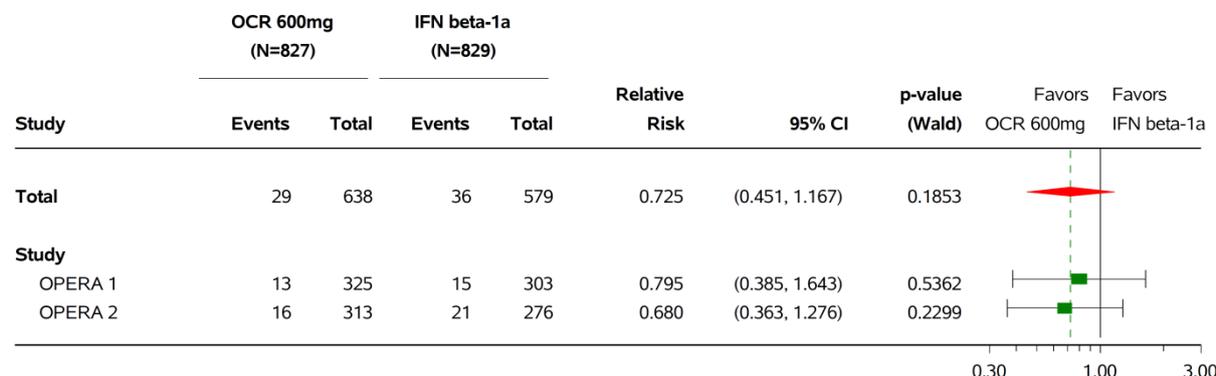
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20.2 point Increase in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Increase in MFIS Total Score' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_IMFISX_IT_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:34

Abbildung 23: Forest Plot für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II – Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: P = 0,7965 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT

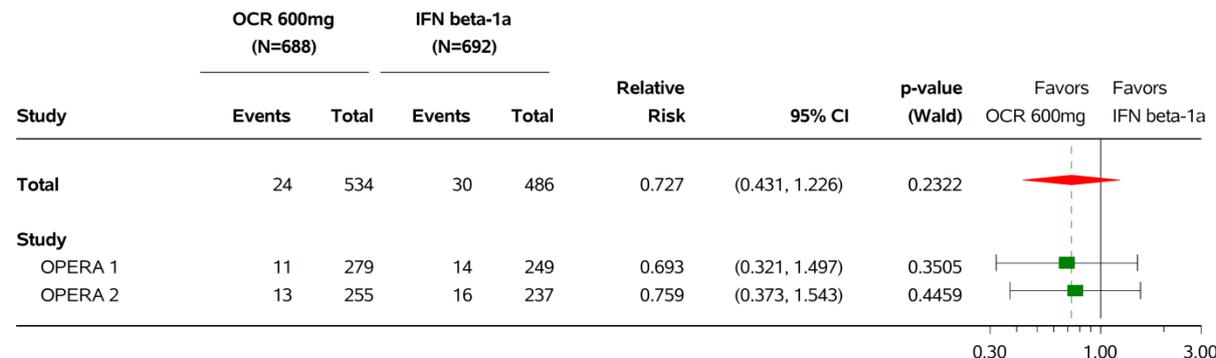
ENDPOINT: '20.2 point Increase in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Increase in MFIS Total Score' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_IMFISX_IT_RMS1_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:50

Abbildung 24: Forest Plot für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS1 (Heterogenität: P = 0,8866 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT

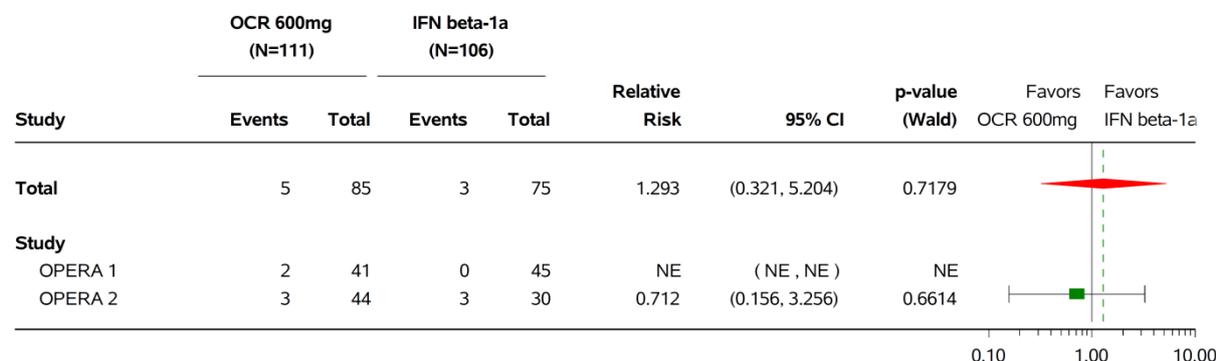
ENDPOINT: '20.2 point Increase in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Increase in MFIS Total Score' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_IMFISX_IT_RMS2_ST_3422.pdf 08NOV2017 10:07

Abbildung 25: Forest Plot für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II – RMS2 (Heterogenität: P = 0,9781 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = NA %)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	36/579 (6,2)	29/638 (4,5)	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,71 [0,43; 1,17]	0,73 [0,45; 1,17]	0,1853
RMS1	30/486 (6,2)	24/534 (4,5)	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,71 [0,41; 1,24]	0,73 [0,43; 1,23]	0,2322
RMS2	3/75 (4,0)	5/85 (5,9)	0,03 [-0,13; 0,19]	1,32 [0,30; 5,90]	1,29 [0,32; 5,20]	0,7179

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung von Fatigue. Dieses Ergebnis wird durch Sensitivitäts-/ergänzende Analysen bestätigt (siehe Tabelle 4-71, Tabelle 4-74). Fatigue-Scores zu Studienbeginn unterschieden sich nicht. Mittelwerte \pm SD sind bei IFN beta-1a $32,54 \pm 19,77$, bei Ocrelizumab $32,55 \pm 20,05$ (50).

RMS1

Ocrelizumab zeigt keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a, jedoch einen positiven Trend bezüglich des Risikos der Verschlechterung einer Fatigue.

RMS2

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht belastbar.

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen*Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung*

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	40/303 (13,2)	36/325 (11,1)	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,80 [0,49; 1,30]	0,83 [0,54; 1,26]	0,3824
RMS1	25/249 (10,0)	31/279 (11,1)	0,01 [-0,05; 0,06]	1,10 [0,63; 1,93]	1,09 [0,66; 1,79]	0,7299
RMS2	13/45 (28,9)	5/41 (12,2)	-0,17 [-0,34; 0,00]	0,35 [0,11; 1,11]	0,43 [0,17; 1,11]	0,0811

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	27/276 (9,8)	30/313 (9,6)	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,94 [0,54; 1,64]	0,95 [0,58; 1,54]	0,8368
RMS1	21/237 (8,9)	22/255 (8,6)	0,00 [-0,05; 0,04]	0,95 [0,50; 1,78]	0,96 [0,55; 1,68]	0,8825
RMS2	5/30 (16,7)	7/44 (15,9)	0,07 [-0,29; 0,15]	0,89 [0,24; 3,34]	1,00 [0,37; 2,66]	0,9922

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	67/579 (11,6)	66/638 (10,3)	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,86 [0,60; 1,24]	0,89 [0,64; 1,22]	0,4541
RMS1	46/486 (9,5)	53/534 (9,9)	0,00 [-0,04; 0,03]	1,03 [0,68; 1,57]	1,04 [0,72; 1,51]	0,8316
RMS2	18/75 (24,0)	12/85 (14,1)	-0,10 [-0,21; 0,02]	0,53 [0,23; 1,20]	0,60 [0,31; 1,17]	0,1330

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab hat keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS1

Ocrelizumab hat keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a, jedoch einen positiven Trend in Hinblick auf die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, dass sich die Fatigue verbessert.

RMS2

Ocrelizumab hat keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

Anteil Patienten mit MFIS-Progression (mit Imputation)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	15/382 (3,9)	13/385 (3,4)	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,85 [0,40; 1,81]	0,86 [0,41; 1,78]	0,6807
RMS1	14/311 (4,5)	11/327 (3,4)	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,74 [0,33; 1,65]	0,75 [0,35; 1,62]	0,4627
RMS2	0/56 (0,0)	2/50 (4,0)	0,07 [-0,22; 0,33]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; NE: nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); **Quelle:** (50)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA II

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	21/393 (5,3)	16/399 (4,0)	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,74 [0,38; 1,45]	0,76 [0,40; 1,43]	0,3896
RMS1	16/332 (4,8)	13/328 (4,0)	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,81 [0,38; 1,72]	0,82 [0,40; 1,68]	0,5943
RMS2	3/46 (6,5)	3/54 (5,6)	0,04 [-0,20; 0,13]	0,83 [0,16; 4,40]	0,87 [0,19; 4,04]	0,8553

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Anteil Patienten mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	36/775 (4,6)	29/784 (3,7)	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,79 [0,48; 1,30]	0,80 [0,49; 1,29]	0,3534
RMS1	30/643 (4,7)	24/655 (3,7)	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,78 [0,45; 1,35]	0,79 [0,47; 1,33]	0,3721
RMS2	3/102 (2,9)	5/104 (4,8)	0,03 [-0,11; 0,17]	1,54 [0,35; 6,73]	1,51 [0,37; 6,10]	0,5661

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; **Quelle:** (50)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend im Hinblick auf die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik (HR: 0,80 [0,49; 1,29]; p-Wert = 0,3534).

RMS1

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend im Hinblick auf die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik (HR: 0,79 [0,47; 1,33]; p-Wert = 0,3721).

RMS2

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar.

Veränderung vom Ausgangswert der MFIS-Subskalen

Kognitive MFIS-Subskala

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Veränderung kognitive MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung kognitive MFIS-Subskala OPERA I	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	12,08 (9,09)	-0,04 (0,48)	11,97 (9,57)	-0,31 (0,45)	-0,27 (0,55) [-1,35; 0,81]	0,6253
RMS1	12,29 (9,45)	0,59 (0,54)	11,87 (9,63)	-0,32 (0,51)	-0,91 (0,61) [-2,11; 0,29]	0,1356
RMS2	11,02 (7,14)	-3,00 (1,12)	13,12 (9,60)	-0,82 (1,02)	2,18 (1,33) [-0,48; 4,83]	0,1063

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Veränderung kognitive MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung kognitive MFIS-Subskala OPERA II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	12,59 (9,87)	-0,51 (0,50)	13,55 (9,11)	-0,17 (0,47)	0,35 (0,57) [-0,77; 1,47]	0,5422
RMS1	12,38 (9,70)	-1,03 (0,54)	13,51 (9,25)	-0,37 (0,52)	0,66 (0,60) [-0,51; 1,84]	0,2678
RMS2	13,00 (9,66)	-0,80 (1,44)	13,78 (8,22)	-0,80 (1,23)	0,00 (1,82) [-3,63; 3,62]	0,9978

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Veränderung kognitive MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung kognitive MFIS-Subskala IPD-Metaanalyse OPERA I/II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	12,32 (9,46)	-0,23 (0,35)	12,74 (9,37)	-0,20 (0,33)	0,02 (0,40) [-0,76; 0,80]	0,9530
RMS1	12,33 (9,57)	-0,16 (0,38)	12,65 (9,47)	-0,30 (0,37)	-0,15 (0,43) [-0,99; 0,70]	0,7353
RMS2	11,80 (8,22)	-1,77 (0,89)	13,46 (8,87)	-0,84 (0,79)	0,94 (1,10) [-1,24; 3,11]	0,3962

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Physische MFIS-Subskala

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Veränderung physische MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung physische MFIS-Subskala OPERA I	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	13,66 (9,00)	-0,39 (0,49)	13,34 (9,52)	-1,19 (0,46)	-0,80 (0,55) [-1,89; 0,29]	0,1490
RMS1	14,06 (9,15)	0,40 (0,54)	13,32 (9,43)	-1,01 (0,51)	-1,41 (0,61) [-2,60; -0,22] -2,69 [-2,92; -2,45]	0,0207
RMS2	11,35 (8,30)	-4,77 (1,29)	14,37 (10,26)	-2,17 (1,19)	2,61 (1,53) [-0,43; 5,65]	0,0916

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Veränderung physische MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung physische MFIS-Subskala OPERA II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	14,66 (9,37)	-0,18 (0,50)	14,55 (9,83)	-0,95 (0,47)	-0,77 (0,57) [-1,89; 0,35]	0,1773
RMS1	14,40 (9,27)	-0,22 (0,55)	14,24 (9,86)	-0,92 (0,53)	-0,70 (0,60) [-1,89; 0,48]	0,2450
RMS2	15,43 (9,25)	-2,43 (1,41)	15,98 (9,08)	-2,94 (1,20)	-0,51 (1,77) [-4,04; 3,01]	0,7719

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Veränderung physische MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung physische MFIS-Subskala IPD-Metaanalyse OPERA I/II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	14,13 (9,18)	-0,23 (0,35)	13,93 (9,69)	-1,02 (0,33)	-0,79 (0,40) [-1,57; -0,01]	0,0475
RMS1	14,23 (9,20)	0,16 (0,39)	13,76 (9,64)	-0,91 (0,37)	-1,07 (0,43) [-1,91; -0,22] -2,82 [-2,99; -2,64]	0,0133
RMS2	12,96 (8,86)	-3,37 (0,94)	15,20 (9,65)	-2,31 (0,85)	1,06 (1,16) [-1,24; 3,35]	0,3645

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Psychosoziale MFIS-Subskala

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala OPERA I	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	2,47 (2,09)	0,01 (0,13)	2,46 (2,23)	-0,05 (0,12)	-0,06 (0,14) [-0,34; 0,22]	0,6696
RMS1	2,56 (2,13)	0,20 (0,14)	2,46 (2,22)	-0,04 (0,13)	-0,24 (0,16) [-0,55; 0,07]	0,1265
RMS2	2,07 (1,83)	-0,87 (0,32)	2,72 (2,39)	0,08 (0,29)	0,95 (0,39) [0,18; 1,72] 3,08 [2,44; 3,71]	0,0157

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala OPERA II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	2,62 (2,13)	-0,03 (0,12)	2,60 (2,12)	-0,11 (0,11)	-0,07 (0,14) [-0,34; 0,19]	0,5864
RMS1	2,54 (2,09)	-0,06 (0,13)	2,53 (2,12)	-0,13 (0,13)	-0,06 (0,15) [-0,35; 0,23]	0,6698
RMS2	3,13 (2,29)	-0,02 (0,34)	2,96 (2,02)	-0,35 (0,28)	-0,33 (0,42) [-1,16; 0,51]	0,4419

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala IPD-Metaanalyse OPERA I/II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	2,55 (2,11)	0,00 (0,09)	2,53 (2,18)	-0,07 (0,08)	-0,07 (0,10) [-0,26; 0,13]	0,4862
RMS1	2,55 (2,11)	0,08 (0,10)	2,49 (2,17)	-0,07 (0,09)	-0,16 (0,11) [-0,37; 0,06]	0,1508
RMS2	2,49 (2,08)	-0,40 (0,23)	2,84 (2,20)	-0,08 (0,21)	0,32 (0,29) [-0,24; 0,88]	0,2642

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (50)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Beschreibung der Ergebnisse für „MFIS-Subskalen (kognitiv, physisch, psychosozial)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab hat bei der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Veränderung vom Ausgangswert der physischen MFIS-Subskala“ in der Gesamtstudienpopulation einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a (siehe

Tabelle 4-80).

RMS1

Ocrelizumab hat bei der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Veränderung vom Ausgangswert der physischen MFIS-Subskala“ einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a (siehe

Tabelle 4-80).

RMS2

Ocrelizumab zeigt in allen Subskalen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

4.3.1.3.1.4 Depression

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Depression

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Der Endpunkt Depression basiert auf einer Hauptanalyse.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung vom Ausgangswert der CES-D-Skala (Veränderung CES-D) <p>Instrument und klinische Relevanz: Die CES-D-Skala wird erhoben über einen standardisierten Fragebogen zur Beurteilung von Symptomen einer Depression durch den Patienten. Er besteht aus 20 Items mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 4 (stärkste Beeinträchtigung). Die CES-D-Skala umfasst somit Werte von 0 (keine Depression) bis 60 Punkte (höchste vorstellbare Depression). Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Veränderungen vom Ausgangswert werden mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen von Baseline zu Woche 96 analysiert. Für die CES-D-Skala existiert kein etablierter, validierter Schwellenwert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die CES-D-Skala wurde zu Studienbeginn, in Woche 48 und Woche 96 erhoben.</p> <p>Imputation und Zensierung: Für fehlende Werte wurde keine Imputation vorgenommen. Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Depression in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPERA I und OPERA II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. Daher wird in der Gesamtschau das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für die CES-D-Skala

Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt Woche 96 war für beide Therapiearme jeweils 92 %.

Tabelle 4-86: Anteil der Patienten mit Bewertung für CES-D-Skala

Zeitpunkt	IFN beta-1a			Ocrelizumab		
	N ^a	Rücklaufquote CES-D ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Stu- dienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklaufquote CES-D ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Stu- dienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)
Studienbeginn	829	776/829 (94 %)	579/660 (88 %)	827	786/827 (95 %)	640/726 (88 %)
Woche 96	660	605/660 (92 %)		726	665/726 (92 %)	

Abkürzungen: CES-D-Skala: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen ; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Disposition of Patient, CSR Pooled Analysis Report WA21092 and WA21093 Seite 40 (70); b) (51)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse*Veränderung vom Ausgangswert der CES-D-Skala*

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Veränderung CES-D-Skala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung CES-D-Skala OPERA I	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	12,83 (10,61)	-0,41 (0,62)	12,62 (10,83)	-0,52 (0,58)	-0,11 (0,71) [-1,51; 1,28]	0,8739
RMS1	12,79 (10,84)	-0,10 (0,70)	12,85 (11,07)	-0,26 (0,65)	-0,15 (0,79) [-1,70; 1,39]	0,8450
RMS2	12,52 (9,26)	-3,03 (1,53)	11,77 (9,68)	-2,66 (1,38)	0,38 (1,82) [-3,25; 4,00]	0,8365

Abkürzungen: CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (51)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Veränderung CES-D-Skala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung CES-D-Skala OPERA II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	13,32 (11,24)	-0,32 (0,61)	12,24 (9,82)	-1,59 (0,57)	-1,27 (0,70) [-2,65; 0,11]	0,0710
RMS1	13,26 (10,89)	-0,24 (0,68)	12,60 (10,21)	-0,91 (0,65)	-0,67 (0,76) [-2,17; 0,83]	0,3833
RMS2	13,43 (12,07)	-2,61 (1,53)	10,46 (7,65)	-6,12 (1,28)	-3,50 (1,91) [-7,32; 0,31]	0,0714

Abkürzungen: CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (51)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Veränderung CES-D-Skala aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung CES-D-Skala IPD-Metaanalyse OPERA I/II	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	13,06 (10,91)	-0,34 (0,43)	12,43 (10,34)	-1,02 (0,41)	-0,68 (0,50) [-1,66; 0,30]	0,1749
RMS1	13,02 (10,86)	-0,15 (0,49)	12,73 (10,66)	-0,54 (0,46)	-0,40 (0,55) [-1,47; 0,68]	0,4667
RMS2	12,88 (10,39)	-2,75 (1,05)	11,09 (8,66)	-4,29 (0,93)	-1,54 (1,30) [-4,11; 1,02]	0,2371

Abkürzungen: CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (51)
Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Beschreibung der Ergebnisse für „Veränderung CES-D-Skala“***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a, jedoch einen positiven Trend für die Verbesserung des Mittelwertes (MWD: -0,68 (0,50) [-1,66; 0,30]; p-Wert = 0,1749). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen bestätigen die klinische Relevanz der Ergebnisse (oberes KI-Limit < -0,2).

RMS1

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a, jedoch einen positiven Trend für die Verbesserung des Mittelwertes (MWD: -0,40 (0,55) [-1,47; 0,68]; p-Wert = 0,4667). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen bestätigen die klinische Relevanz der Ergebnisse (oberes KI-Limit < -0,2).

RMS2

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a, jedoch einen positiven Trend für die Verbesserung des Mittelwertes (MWD: -1,54 (1,30) [-4,11; 1,02]; p-Wert = 0,2371). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen bestätigen die klinische Relevanz der Ergebnisse (oberes KI-Limit < -0,2).

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Der Endpunkt Gesundheitszustand basiert auf einer Hauptanalyse und zwei Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) (Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)) <p>Sensitivitätsanalyse/Ergänzende Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) (Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)) Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) (Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation)) <p>Instrument und klinische Relevanz: Der EQ-5D ist ein standardisierter, valider Fragebogen zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands durch den Patienten (84). Teil des EQ-5D ist die visuelle Analogskala (VAS). Sie umfasst den Wertebereich von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik. Nach Pickard et al. 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung zwischen 7 oder 10 mm vor (41). Basis der Hauptanalyse ist die Verschlechterung um 10 mm. Die Robustheit der Ergebnisse wird mit der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse mit Verschlechterung um 7 mm (siehe Abschnitt 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen) gezeigt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der EQ-5D wird zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 96 erhoben.</p> <p>Imputation und Zensierung: In der Hauptanalyse wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Hier umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip Patienten mit Werten zu Studienbeginn und Woche 96 (N (IFN beta-1a) = 580; N (Ocrelizumab) = 640). In der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse wurden die Ergebnisse anhand einer konservativen Non-Responder-Imputation durchgeführt. Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, für die zu Studienbeginn Werte vorliegen (N (IFN beta-1a) = 776; N (Ocrelizumab) = 786). Patienten, für die zu Woche 96 keine Werte vorliegen, werden als Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert gewertet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPERA I und OPERA II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. Daher wird in der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt Woche 96 war für beide Therapiearme jeweils 92 %.

Tabelle 4-92: Anteil der Patienten mit Bewertung für EQ-5D-VAS

Zeitpunkt	IFN beta-1a			Ocrelizumab		
	N ^a	Rücklaufquote EQ-5D ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklaufquote EQ-5D ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)
Studienbeginn	829	776/829 (94 %)		827	786/827 (95 %)	
Woche 96	660	606/660 (92 %)	580/660 (88 %)	726	665/726 (92 %)	640/726 (88 %)

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen ; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Disposition of Patient, CSR Pooled Analysis Report WA21092 and WA21093 Seite 40 (70); b) ANCOVA (52)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	71/304 (23,4)	74/327 (22,6)	-0,01 [-0,07; 0,06]	0,95 [0,66; 1,38]	0,96 [0,72; 1,28]	0,7890
RMS1	62/249 (24,9)	57/281 (20,3)	-0,05 [-0,12; 0,02]	0,76 [0,50; 1,14]	0,81 [0,59; 1,11]	0,1936
RMS2	7/46 (15,2)	14/41 (34,1)	0,22 [0,04; 0,40]	3,34 [1,15; 9,75]	2,53 [1,13; 5,65]	0,0236

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	71/276 (25,7)	60/313 (19,2)	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,69 [0,46; 1,02]	0,75 [0,55; 1,01]	0,0603
RMS1	61/237 (25,7)	51/255 (20,0)	-0,05 [-0,13; 0,02]	0,72 [0,47; 1,10]	0,78 [0,56; 1,08]	0,1333
RMS2	7/30 (23,3)	4/44 (9,1)	-0,15 [-0,32; 0,02]	0,33 [0,09; 1,26]	0,40 [0,13; 1,23]	0,1096

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

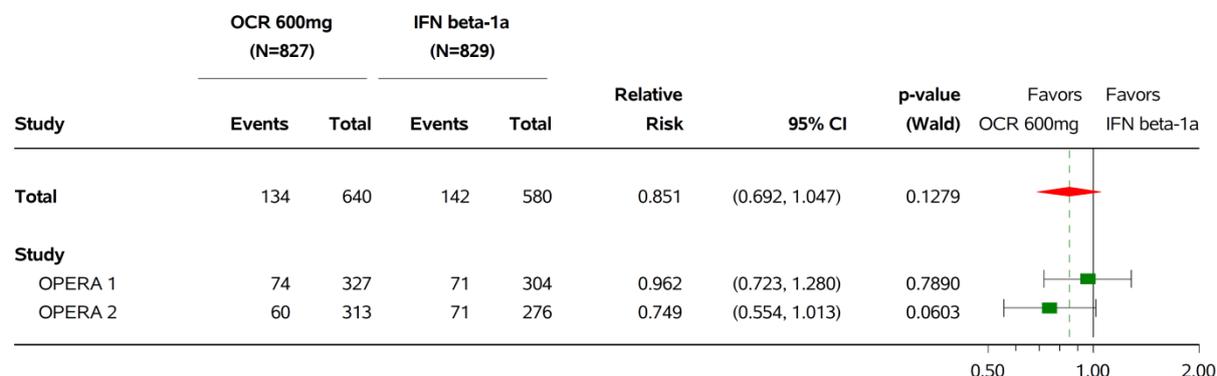
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS10X_IT_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:46

Abbildung 26: Forest Plot für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: $P = 0,2376$ (p-Wert des Interaktionsterms (Behandlungsarm*Studie) auf IPD), $I^2 = 25\%$)

POPULATION: ITT

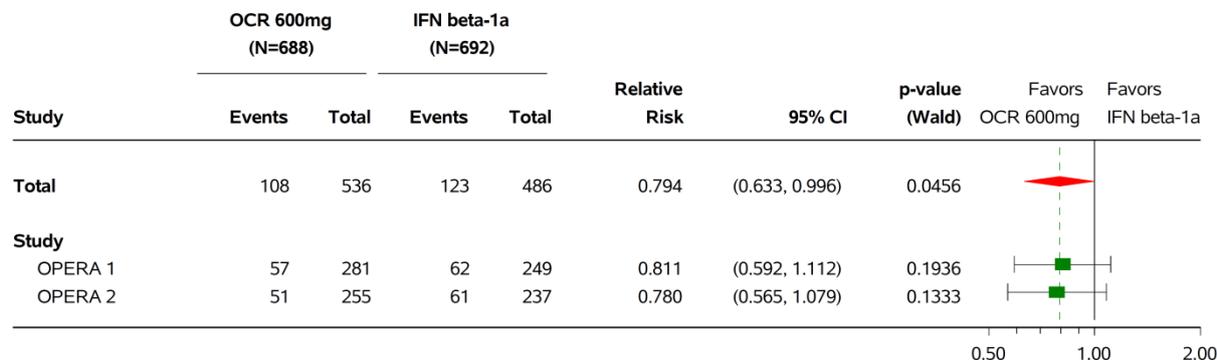
ENDPOINT: '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS10X_IT_RMS1_ST_3422.pdf 08NOV2017 10:02

Abbildung 27: Forest Plot für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -RMS1 (Heterogenität: $P = 0,8669$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 0\%$)

POPULATION: ITT

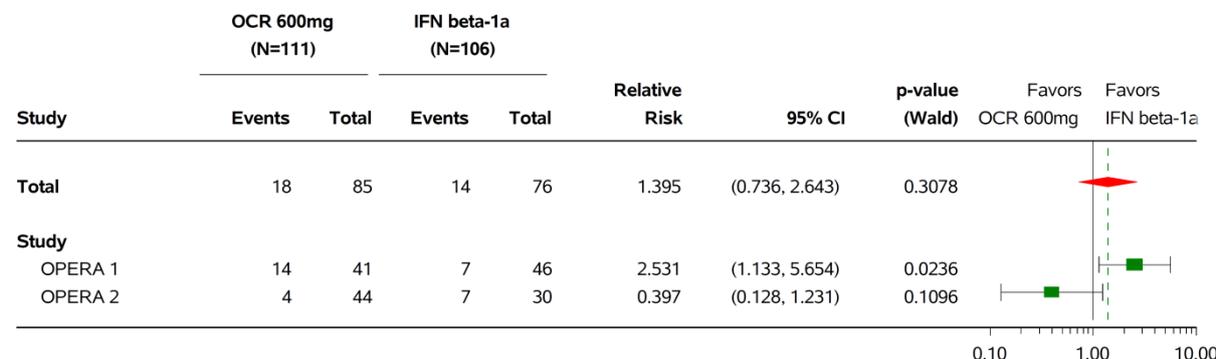
ENDPOINT: '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS10X_IT_RMS2_ST_3422.pdf 08NOV2017 10:19

Abbildung 28: Forest Plot für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab -RMS2 (Heterogenität: P = 0,0098 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 85,39 %)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	142/580 (24,5)	134/640 (20,9)	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,81 [0,62; 1,07]	0,85 [0,69; 1,05]	0,1279
RMS1	123/486 (25,3)	108/536 (20,1)	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,74 [0,55; 0,99]	0,79 [0,63; 1,00]	0,0456
RMS2	14/76 (18,4)	18/85 (21,2)	0,01 [-0,11; 0,14]	1,39 [0,62; 3,10]	1,39 [0,74; 2,64]	0,3078

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands (RR: 0,85 [0,69; 1,05]; p-Wert = 0,1279). Der Mittelwert \pm SD ist im IFN beta-1a-Arm $72,52 \pm 17,86$ und im Ocrelizumab-Arm $72,32 \pm 18,17$. Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe Tabelle 4-101 und Tabelle 4-98).

RMS1

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 21%igen Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Gesundheitszustands (RR: 0,79 [0,63; 1,00]; p-Wert = 0,0456). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivität-/ergänzende Analyse bestätigt bzw. unterstützt (siehe Tabelle 4-101 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**und Tabelle 4-98).

RMS2

Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt.

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen*Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)*

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	71/383 (18,5)	74/387 (19,1)	0,01 [-0,05; 0,06]	1,04 [0,72; 1,49]	1,03 [0,77; 1,38]	0,8448
RMS1	62/312 (19,9)	57/329 (17,3)	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,84 [0,56; 1,25]	0,87 [0,63; 1,21]	0,4139
RMS2	7/56 (12,5)	14/50 (28,0)	0,19 [0,03; 0,34]	3,01 [1,08; 8,41]	2,41 [1,06; 5,45]	0,0355

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	71/393 (18,1)	60/399 (15,0)	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,80 [0,55; 1,17]	0,83 [0,61; 1,14]	0,2541
RMS1	61/332 (18,4)	51/328 (15,5)	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,82 [0,54; 1,23]	0,85 [0,60; 1,19]	0,3318
RMS2	7/46 (15,2)	4/54 (7,4)	-0,08 [-0,20; 0,04]	0,44 [0,12; 1,64]	0,49 [0,15; 1,56]	0,2275

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	142/776 (18,3)	134/786 (17,0)	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,92 [0,71; 1,19]	0,93 [0,75; 1,15]	0,5024
RMS1	123/644 (19,1)	108/657 (16,4)	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,83 [0,62; 1,10]	0,86 [0,68; 1,08]	0,1981
RMS2	14/102 (13,7)	18/104 (17,3)	0,02 [-0,08; 0,12]	1,46 [0,67; 3,17]	1,43 [0,75; 2,72]	0,2739

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands.

RMS1

Ocrelizumab hat einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands. Dieses Ergebnis stützt die Aussagen der Hauptanalyse.

RMS2

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	85/304 (28,0)	83/327 (25,4)	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,87 [0,61; 1,24]	0,90 [0,70; 1,17]	0,4337
RMS1	74/249 (29,7)	65/281 (23,1)	-0,07 [-0,14; 0,01]	0,70 [0,47; 1,03]	0,77 [0,58; 1,03]	0,0795
RMS2	9/46 (19,6)	15/41 (36,6)	0,18 [0,00; 0,36]	2,65 [0,98; 7,22]	2,12 [1,03; 4,37]	0,0416

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	85/276 (30,8)	77/313 (24,6)	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,74 [0,51; 1,06]	0,80 [0,61; 1,04]	0,0908
RMS1	73/237 (30,8)	63/255 (24,7)	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,74 [0,49; 1,09]	0,80 [0,60; 1,06]	0,1255
RMS2	7/30 (23,3)	9/44 (20,5)	-0,06 [-0,24; 0,12]	0,86 [0,27; 2,70]	0,93 [0,40; 2,17]	0,8610

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	170/580 (29,3)	160/640 (25,0)	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,80 [0,62; 1,03]	0,85 [0,71; 1,02]	0,0810
RMS1	147/486 (30,2)	128/536 (23,9)	-0,07 [-0,12; -0,01]	0,72 [0,54; 0,95]	0,79 [0,64; 0,97]	0,0219
RMS2	16/76 (21,1)	24/85 (28,2)	0,07 [-0,06; 0,19]	1,69 [0,80; 3,60]	1,55 [0,89; 2,72]	0,1239

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (52)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands.

RMS1

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 21%igen Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Gesundheitszustands (RR: 0,79 [0,64; 0,97]; p-Wert = 0,0219). Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagen der Hauptanalyse.

RMS2

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf zwei Hauptanalysen und zwölf Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>PCS</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)) <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) (Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)) Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation)) Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-PCS-Komponenten (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung) <p>MCS</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)) <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit einer SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) (Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)) Anteil Patienten mit einer SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation)) Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-MCS-Komponenten (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) <p>Instrument und klinische Relevanz: Der SF-36v2 ist ein häufig genutzter, valider Fragebogen zur Beurteilung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten. Er umfasst 8 Dimensionen, die sich in die mentale (mentale Summenskala, Mental component summary, MCS) und körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala, Physical component summary, PCS) einordnen lassen. Während die körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den 4 Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung besteht, setzt sich die mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden zusammen.</p> <p>Die Berechnung der Werte folgt dem SF-36v2 3rd Edition Handbuch: a) der Dimensionswert wird mit einem spezifischen Koeffizienten multipliziert, b) zu einem Skalenrohwert addiert und c) der Skalenrohwert in einen Wert von 0 – 100 transformiert (46). Beide Skalen (PCS/MCS) umfassen den Wertebereich von 0 (schlechteste vorstellbare Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare Lebensqualität). Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten folglich eine Verschlechterung der Symptomatik. Die Version 2.0 des SF-36 wurde durch Morfeld et al. im deutschen Versorgungskontext validiert (85). Der Schwellenwert von 5 Punkten wird vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (47, 48). Die Robustheit der Ergebnisse wird durch Sensitivitäts-/ergänzende Analysen mit einem alternativen Responderkriterium gezeigt (siehe Kapitel 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen). Das Handbuch des SF-36v2 beschreibt als Responderkriterium auf Patientenebene für den PCS 3,4 Punkte und für den MCS 4,6 Punkte (46). Veränderungen vom Ausgangswert in den SF-36-Komponenten werden mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Ver-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>änderungen von Baseline zu Woche 96 analysiert. Für die Komponenten existiert kein etablierter, validierter Schwellenwert. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz wurden bei statistisch signifikanten Ergebnissen die standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges g betrachtet. Als Irrelevanzschwelle gilt ein Wert -0,2 (8).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der SF-36 wird zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 96 erhoben.</p> <p>Imputation und Zensierung: Die Betrachtung der Hauptanalyse „Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ erfolgt ohne Imputation fehlender Werte. Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, für die Werte zu Studienbeginn und zu Woche 96 vorliegen (IFN beta 1a) = 585; N (Ocrelizumab) = 646)). Die Sensitivitäts-/ergänzende Analyse „Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ betrachtet die Ergebnisse mit einer konservativen Nonresponder-Imputation: fehlende Werte zu Woche 96 werden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Die Analysepopulation umfasst hier die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, für die Werte zu Studienbeginn vorliegen ((IFN beta-1a) = 783; N (Ocrelizumab) = 791)).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPERA I und OPERA II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. Daher wird in der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für SF-36

Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt Woche 96 war für beide Therapiearme jeweils 92 %.

Tabelle 4-104: Anteil der Patienten mit Bewertung für SF-36

Zeitpunkt	IFN beta-1a			Ocrelizumab		
	N ^a	Rücklaufquote SF-36 ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklaufquote SF-36 ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 96 ^b n/N (%)
Studienbeginn	829	783/829 (94 %)	585/660 (89 %)	827	791/827 (96 %)	646/726 (89 %)
Woche 96	660	606/660 (92 %)		726	668/726 (92 %)	

Abkürzungen: SF-36 Short Form 36; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen ; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Disposition of Patient, CSR Pooled Analysis Report WA21092 and WA21093 Seite 40 (70); b) (53).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Hauptanalyse**

Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	66/309 (21,4)	64/331 (19,3)	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,86 [0,58; 1,27]	0,90 [0,67; 1,22]	0,5074
RMS1	59/253 (23,3)	53/283 (18,7)	-0,05 [-0,12; 0,01]	0,74 [0,48; 1,12]	0,80 [0,58; 1,11]	0,1855
RMS2	6/46 (13,0)	11/42 (26,2)	0,12 [-0,04; 0,29]	2,22 [0,72; 6,81]	1,91 [0,75; 4,82]	0,1725

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

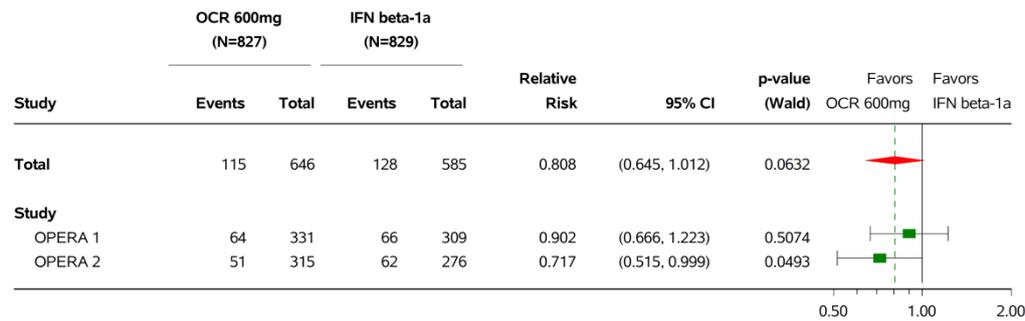
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	62/276 (22,5)	51/315 (16,2)	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,66 [0,44; 1,01]	0,72 [0,52; 1,00]	0,0493
RMS1	51/237 (21,5)	41/254 (16,1)	-0,05 [-0,12; 0,02]	0,70 [0,44; 1,11]	0,75 [0,52; 1,09]	0,1275
RMS2	6/30 (20,0)	6/47 (12,8)	-0,05 [-0,21; 0,12]	0,55 [0,15; 1,97]	0,59 [0,22; 1,60]	0,2987

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

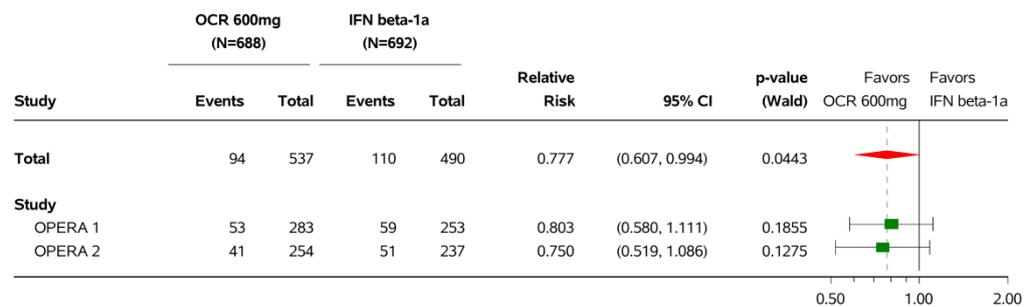
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DPCSS_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 15:48

Abbildung 29: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; Gesamtstudienpopulation (Heterogenität: P = 0,5289 (p-Wert des Interaktionsterms (Behandlungsarm*Studie) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DPCSS_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 11:21

Abbildung 30: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS1 (Heterogenität: P = 0,7871 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %)

POPULATION: ITT

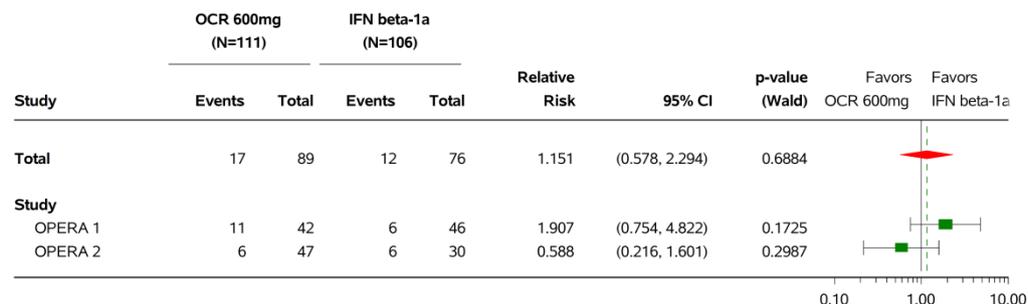
ENDPOINT: '5 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '5 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DPCS5_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 6:15

Abbildung 31: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS2 (Heterogenität: $P = 0,1277$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2 = 65,11$ %)

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	128/585 (21,9)	115/646 (17,8)	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,76 [0,58; 1,01]	0,81 [0,65; 1,01]	0,0632
RMS1	110/490 (22,4)	94/537 (17,5)	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,73 [0,53; 0,99]	0,78 [0,61; 0,99]	0,0443
RMS2	12/76 (15,8)	17/89 (19,1)	0,04 [-0,07; 0,15]	1,22 [0,53; 2,82]	1,15 [0,58; 2,29]	0,6884

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der körperlichen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rate Ratio: 0,81 [0,65; 1,01]; p-Wert = 0,0632). Die SF-36-PCS-Baselinewerte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Die Mittelwerte \pm SD im SF-36-PCS sind $45,39 \pm 9,91$ im IFN beta-1a-Arm und $46,44 \pm 10,06$ im Ocrelizumab-Arm (53).

RMS1

Ocrelizumab hat in der Hauptanalyse „Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ in der Teilpopulation RMS1 einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Bei Patienten der Teilpopu-

lation RMS1 reduziert Ocrelizumab das Risiko einer Verschlechterung der körperlichen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 22 % (RR: 0,78 [0,61; 0,99]; p-Wert = 0,0443). In allen durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen wird der klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteil von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a hinsichtlich der körperlichen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt bzw. gestützt (siehe Tabelle 4-110, Tabelle 4-113, Tabelle 4-116 und Tabelle 4-122).

RMS2

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	66/388 (17,0)	64/390 (16,4)	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,95 [0,65; 1,39]	0,98 [0,71; 1,33]	0,8750
RMS1	59/317 (18,6)	53/330 (16,1)	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,83 [0,55; 1,26]	0,88 [0,63; 1,23]	0,4427
RMS2	6/56 (10,7)	11/52 (21,2)	0,10 [-0,04; 0,24]	2,17 [0,73; 6,43]	1,93 [0,76; 4,89]	0,1650

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	62/395 (15,7)	51/401 (12,7)	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,78 [0,52; 1,17]	0,81 [0,58; 1,14]	0,2265
RMS1	51/334 (15,3)	41/328 (12,5)	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,79 [0,50; 1,23]	0,81 [0,56; 1,19]	0,2863
RMS2	6/46 (13,0)	6/56 (10,7)	-0,01 [-0,12; 0,11]	0,70 [0,20; 2,43]	0,70 [0,25; 1,97]	0,5022

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Anteil Patienten Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	128/783 (16,3)	115/791 (14,5)	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,87 [0,66; 1,14]	0,89 [0,71; 1,12]	0,3268
RMS1	110/651 (16,9)	94/658 (14,3)	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,82 [0,60; 1,10]	0,84 [0,66; 1,09]	0,1903
RMS2	12/102 (11,8)	17/108 (15,7)	0,04 [-0,05; 0,13]	1,36 [0,60; 3,04]	1,27 [0,64; 2,55]	0,4972

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der körperlichen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,89 [0,71; 1,12]; p-Wert = 0,3268).

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a (RR: 0,79 [0,68; 0,91]; p-Wert = 0,0009).

RMS2

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der körperlichen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,86 [0,59; 1,25]; p-Wert = 0,4338).

Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation)

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	89/309 (28,8)	83/331 (25,1)	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,81 [0,57; 1,15]	0,86 [0,67; 1,11]	0,2543
RMS1	81/253 (32,0)	71/283 (25,1)	-0,07 [-0,15; 0,00]	0,69 [0,47; 1,01]	0,78 [0,60; 1,02]	0,0656
RMS2	7/46 (15,2)	12/42 (28,6)	0,12 [-0,05; 0,30]	2,12 [0,73; 6,18]	1,80 [0,76; 4,26]	0,1786

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	86/276 (31,2)	77/315 (24,4)	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,72 [0,50; 1,04]	0,79 [0,61; 1,02]	0,0708
RMS1	75/237 (31,6)	64/254 (25,2)	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,73 [0,49; 1,09]	0,80 [0,60; 1,06]	0,1132
RMS2	6/30 (20,0)	8/47 (17,0)	-0,02 [-0,18; 0,15]	0,79 [0,23; 2,65]	0,79 [0,31; 1,97]	0,6079

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	175/585 (29,9)	160/646 (24,8)	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,77 [0,60; 0,99]	0,82 [0,69; 0,99]	0,0380
RMS1	156/490 (31,8)	135/537 (25,1)	-0,07 [-0,12; -0,01]	0,72 [0,55; 0,94]	0,79 [0,65; 0,96]	0,0172
RMS2	13/76 (17,1)	20/89 (22,5)	0,06 [-0,06; 0,18]	1,39 [0,63; 3,08]	1,27 [0,67; 2,42]	0,4683

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a. Ocrelizumab reduziert das Risiko einer Verschlechterung der körperlichen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 18 % (RR: 0,82 [0,69; 0,99]; p-Wert = 0,0380).

RMS1

Das Ergebnis der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a (RR: 0,79 [0,65; 0,96]; p-Wert = 0,0172).

RMS2

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

*Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-PCS-Komponenten**Körperliche Funktionsfähigkeit*

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	72,45 (27,10)	-3,00 (1,31)	72,86 (26,65)	-1,73 (1,25)	1,27 (1,46) [-1,59; 4,14]	0,3833
RMS1	71,51 (27,96)	-4,21 (1,48)	73,29 (26,71)	-1,81 (1,39)	2,39 (1,60) [-0,76; 5,54]	0,1359
RMS2	78,19 (22,13)	3,07 (3,32)	67,33 (27,24)	-3,65 (3,14)	-6,72 (3,90) [-14,48; 1,04]	0,0885

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	70,03 (27,05)	1,74 (1,22)	72,43 (25,71)	0,70 (1,13)	2,45 (1,35) [-0,21; 5,11]	0,0712
RMS1	70,85 (26,27)	-2,38 (1,36)	73,16 (25,71)	-0,50 (1,30)	1,88 (1,47) [-1,00; 4,76]	0,2007
RMS2	66,17 (30,76)	3,98 (3,48)	67,77 (25,04)	8,20 (2,83)	4,22 (4,26) [-4,28; 12,72]	0,3252

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	71,31 (27,08)	-2,44 (0,90)	72,65 (26,18)	-0,60 (0,85)	1,84 (1,00) [-0,11; 3,80]	0,0649
RMS1	71,19 (27,13)	-3,37 (1,01)	73,23 (26,22)	-1,22 (0,95)	2,15 (1,09) [0,02; 4,29] 2,19 [2,04; 2,35]	0,0484
RMS2	73,51 (26,31)	3,24 (2,37)	67,56 (25,97)	1,64 (2,12)	-1,60 (2,89) [-7,30; 4,11]	0,5815

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Körperliche Rollenfunktion

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung SF-36 Körperliche Rollenfunktion	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	66,09 (27,09)	0,02 (1,46)	67,22 (27,96)	1,80 (1,39)	1,79 (1,68) [-1,51; 5,08]	0,2872
RMS1	64,86 (27,23)	-1,66 (1,64)	67,21 (27,88)	1,37 (1,54)	3,03 (1,84) [-0,59; 6,65]	0,1005
RMS2	72,34 (25,40)	7,12 (3,89)	65,84 (30,11)	2,40 (3,63)	-4,72 (4,66) [-13,98; 4,54]	0,3140

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung SF-36 Körperliche Rollenfunktion	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	64,79 (27,82)	1,04 (1,52)	64,75 (28,64)	2,18 (1,43)	1,14 (1,73) [-2,26; 4,55]	0,5104
RMS1	65,23 (27,59)	1,10 (1,69)	65,58 (28,00)	2,16 (1,63)	1,05 (1,87) [-2,61; 4,72]	0,5722
RMS2	64,17 (26,97)	8,21 (3,97)	62,37 (29,56)	10,15 (3,24)	1,94 (4,91) [-7,84; 11,72]	0,6937

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Körperliche Rollenfunktion	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	65,48 (27,43)	0,36 (1,05)	66,02 (28,30)	1,84 (1,00)	1,48 (1,21) [-0,89; 3,85]	0,2205
RMS1	65,04 (27,38)	-0,50 (1,18)	65,04 (27,38)	-0,50 (1,18)	2,07 (1,31) [-0,50; 4,65]	0,1147
RMS2	69,16 (26,15)	7,14 (2,74)	64,03 (29,71)	5,62 (2,42)	-1,52 (3,37) [-8,17; 5,14]	0,6529

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Körperliche Schmerzen

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Schmerzen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung SF-36 Körperliche Schmerzen	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	69,40 (26,54)	-3,34 (1,51)	71,94 (26,63)	0,12 (1,43)	3,46 (1,73) [0,06; 6,86] 2,35 [2,15; 2,55]	0,0461
RMS1	68,69 (27,05)	-4,59 (1,69)	72,62 (26,48)	0,59 (1,59)	5,18 (1,90) [1,45; 8,91] 3,16 [2,90; 3,41]	0,0066
RMS2	72,04 (25,06)	2,67 (3,96)	67,21 (28,34)	-1,61 (3,69)	-4,28 (4,80) [-13,82; 5,27]	0,3754

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Schmerzen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung SF-36 Körperliche Schmerzen	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	67,16 (25,47)	-3,85 (1,52)	70,28 (26,08)	-0,88 (1,41)	2,97 (1,74) [-0,45; 6,40]	0,0883
RMS1	67,35 (24,83)	-3,42 (1,69)	70,23 (26,10)	-1,34 (1,61)	2,08 (1,88) [-1,60; 5,77]	0,2674
RMS2	69,63 (25,69)	-1,03 (4,08)	70,47 (25,64)	3,55 (3,32)	4,58 (5,10) [-5,59; 14,75]	0,3721

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Körperliche Schmerzen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Körperliche Schmerzen	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	68,34 (26,04)	-3,75 (1,07)	71,13 (26,36)	-0,50 (1,01)	3,25 (1,23) [0,84; 5,66] 3,13 [2,96; 3,29]	0,0083
RMS1	68,04 (25,98)	-4,22 (1,20)	71,48 (26,31)	-0,49 (1,14)	3,72 (1,34) [1,10; 6,35] 3,18 [3,00; 3,36]	0,0055
RMS2	71,10 (25,17)	0,13 (2,82)	68,91 (26,86)	0,80 (2,48)	0,67 (3,51) [-6,26; 7,60]	0,8490

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA I

Veränderung SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	59,77 (21,54)	1,78 (1,18)	58,04 (21,43)	0,76 (1,12)	-1,02 (1,36) [-3,69; 1,65]	0,4529
RMS1	59,40 (22,12)	0,00 (1,34)	58,17 (21,49)	-0,37 (1,25)	-0,37 (1,51) [-3,34; 2,60]	0,8048
RMS2	60,13 (17,90)	8,48 (2,80)	56,58 (21,48)	6,03 (2,62)	-2,44 (3,37) [-9,15; 4,26]	0,4705

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - OPERA II

Veränderung SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	55,79 (21,46)	0,22 (1,16)	58,84 (22,15)	3,11 (1,08)	2,90 (1,34) [0,27; 5,53] 2,59 [2,37; 2,81]	0,0308
RMS1	55,36 (21,25)	0,13 (1,30)	58,44 (21,84)	2,53 (1,25)	2,40 (1,45) [-0,46; 5,25]	0,0995
RMS2	61,67 (21,19)	3,55 (3,05)	61,04 (22,66)	8,72 (2,47)	5,17 (3,82) [-2,43; 12,78]	0,1795

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	57,89 (21,58)	0,94 (0,83)	58,43 (21,77)	1,82 (0,78)	0,89 (0,96) [-0,99; 2,77]	0,3539
RMS1	57,44 (21,78)	-0,11 (0,94)	58,30 (21,64)	0,87 (0,89)	0,99 (1,05) [-1,08; 3,05]	0,3490
RMS2	60,73 (19,12)	6,25 (2,02)	58,91 (22,09)	7,09 (1,79)	0,84 (2,52) [-4,13; 5,81]	0,7388

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Beschreibung der Ergebnisse für „SF-36-Komponenten“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Die durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen unterstützen den klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a auf die körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Besonders in der Teilpopulation RMS1 ist dieser Vorteil deutlich.

Mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Hauptanalyse***Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression*

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	68/309 (22,0)	69/331 (20,8)	-0,01 [-0,08; 0,05]	0,93 [0,64; 1,36]	0,95 [0,70; 1,28]	0,7272
RMS1	56/253 (22,1)	58/283 (20,5)	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,91 [0,60; 1,37]	0,93 [0,67; 1,28]	0,6507
RMS2	10/46 (21,7)	8/42 (19,0)	n.b. [-0,18; 0,19]	0,86 [0,29; 2,51]	0,86 [0,37; 1,99]	0,7259

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

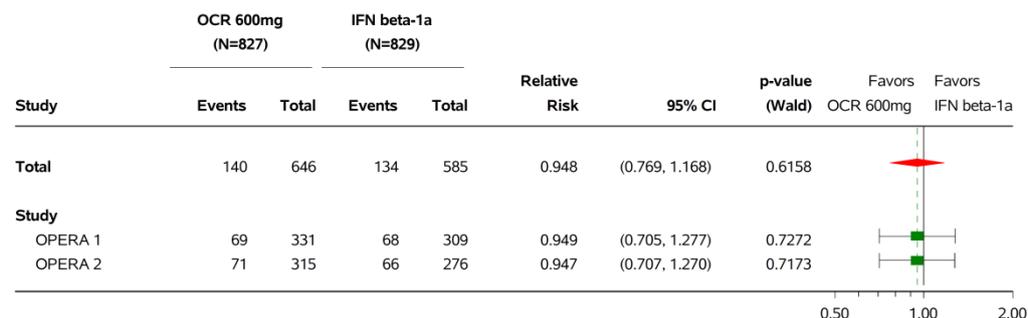
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	66/276 (23,9)	71/315 (22,5)	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,93 [0,63; 1,37]	0,95 [0,71; 1,27]	0,7173
RMS1	56/237 (23,6)	61/254 (24,0)	0,01 [-0,07; 0,08]	1,03 [0,68; 1,56]	1,02 [0,74; 1,39]	0,9174
RMS2	8/30 (26,7)	8/47 (17,0)	-0,09 [-0,29; 0,10]	0,56 [0,18; 1,71]	0,61 [0,26; 1,46]	0,2676

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

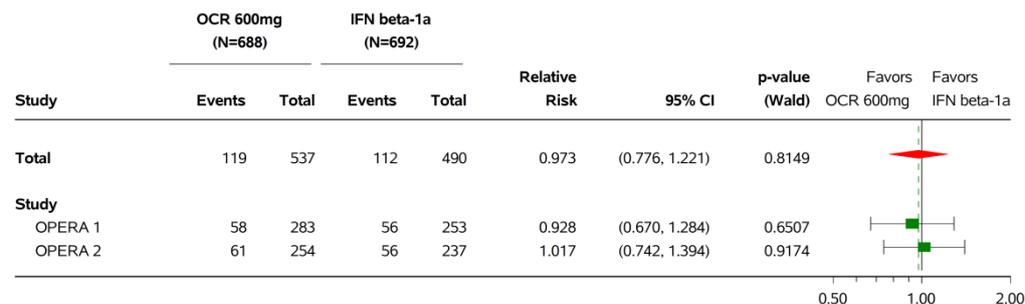
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 MCS'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 MCS' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DMCS5_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 13:30

Abbildung 32: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; Gesamtstudienpopulation

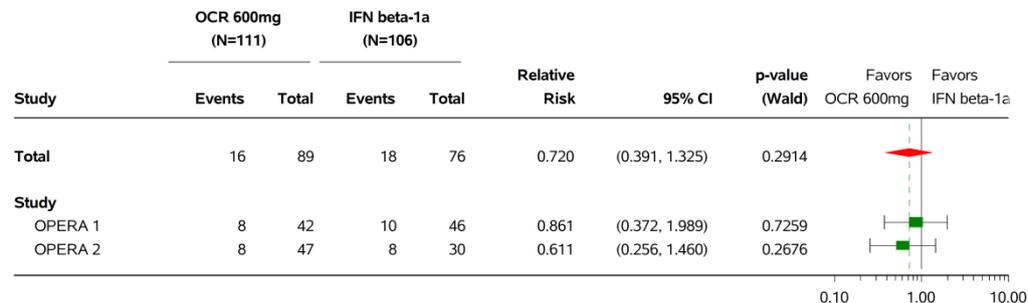
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 MCS'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 MCS' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DMCS5_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 9:09

Abbildung 33: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS1; Heterogenität: P = 0,6948 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 MCS'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 MCS' by Study
 SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DMCS5_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 4:02

Abbildung 34: IPD-Metaanalyse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT; RMS2; Heterogenität: P = 0,5707 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I² = 0 %

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	134/585 (22,9)	140/646 (21,7)	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,93 [0,71; 1,22]	0,95 [0,77; 1,17]	0,6158
RMS1	112/490 (22,9)	119/537 (22,2)	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,96 [0,72; 1,29]	0,97 [0,78; 1,22]	0,8149
RMS2	18/76 (23,7)	16/89 (18,0)	-0,04 [-0,17; 0,09]	0,69 [0,32; 1,50]	0,72 [0,39; 1,33]	0,2914

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,94 [0,77; 1,16]; p-Wert = 0,5945). Die SF-36-MCS-Baselinewerte in beiden Armen unterscheiden sich nicht. Die Mittelwerte \pm SD des SF-36-MCS sind $43,78 \pm 11,70$ im IFN beta-1a-Arm und $43,93 \pm 12,12$ im Ocrelizumab-Arm (53). Dieser positive Trend wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt (siehe

Tabelle 4-131 und Tabelle 4-134).

RMS1

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,97 [0,78; 1,22]; p-Wert = 0,8149). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe

Tabelle 4-131 und Tabelle 4-134).

RMS2

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,72 [0,39; 1,33]; p-Wert = 0,2914). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe

Tabelle 4-131 und Tabelle 4-134).

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	68/388 (17,5)	69/390 (17,7)	0,00 [-0,05; 0,06]	1,01 [0,70; 1,47]	1,01 [0,75; 1,37]	0,9500
RMS1	56/317 (17,7)	58/330 (17,6)	0,00 [-0,06; 0,06]	0,99 [0,66; 1,49]	0,99 [0,71; 1,39]	0,9686
RMS2	10/56 (17,9)	8/52 (15,4)	0,01 [-0,15; 0,17]	0,86 [0,31; 2,42]	0,87 [0,37; 2,02]	0,7385

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	66/395 (16,7)	71/401 (17,7)	0,01 [-0,04; 0,06]	1,07 [0,74; 1,55]	1,06 [0,78; 1,43]	0,7248
RMS1	56/334 (16,8)	61/328 (18,6)	0,02 [-0,03; 0,08]	1,13 [0,76; 1,69]	1,10 [0,79; 1,52]	0,5850
RMS2	8/46 (17,4)	8/56 (14,3)	-0,04 [-0,18; 0,11]	0,79 [0,27; 2,30]	0,82 [0,33; 2,01]	0,6583

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	134/783 (17,1)	140/791 (17,7)	0,01 [-0,03; 0,04]	1,04 [0,80; 1,35]	1,03 [0,83; 1,28]	0,7665
RMS1	112/651 (17,2)	119/658 (18,1)	0,01 [-0,03; 0,05]	1,06 [0,80; 1,41]	1,05 [0,83; 1,32]	0,7024
RMS2	18/102 (17,6)	16/108 (14,8)	-0,02 [-0,12; 0,09]	0,82 [0,39; 1,73]	0,84 [0,45; 1,56]	0,5785

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS1

Ocrelizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit IFN beta-1a.

RMS2

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,71 [0,50; 1,01]; p-Wert = 0,0543).

Anteil Patienten Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) OPERA I	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	71/309 (23,0)	73/331 (22,1)	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,95 [0,65; 1,38]	0,96 [0,72; 1,28]	0,7869
RMS1	59/253 (23,3)	61/283 (21,6)	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,90 [0,60; 1,35]	0,93 [0,68; 1,27]	0,6386
RMS2	10/46 (21,7)	9/42 (21,4)	n.b. [-0,16; 0,23]	1,03 [0,36; 2,94]	0,99 [0,44; 2,23]	0,9884

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkten) OPERA II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	71/276 (25,7)	73/315 (23,2)	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,88 [0,60; 1,28]	0,91 [0,68; 1,20]	0,4934
RMS1	61/237 (25,7)	63/254 (24,8)	0,00 [-0,08; 0,07]	0,96 [0,64; 1,44]	0,96 [0,71; 1,30]	0,8077
RMS2	8/30 (26,7)	8/47 (17,0)	-0,09 [-0,29; 0,10]	0,56 [0,18; 1,71]	0,61 [0,26; 1,46]	0,2676

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation) IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	142/585 (24,3)	146/646 (22,6)	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,91 [0,70; 1,19]	0,93 [0,76; 1,14]	0,5015
RMS1	120/490 (24,5)	124/537 (23,1)	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,93 [0,70; 1,24]	0,95 [0,76; 1,18]	0,6221
RMS2	18/76 (23,7)	17/89 (19,1)	-0,03 [-0,16; 0,11]	0,76 [0,36; 1,64]	0,78 [0,43; 1,42]	0,4159

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (53)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil Patienten mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation)“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II***Gesamtstudienpopulation***

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,94 [0,76; 1,14]; p-Wert = 0,5015).

RMS1

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,95 [0,76; 1,18]; p-Wert = 0,6221).

RMS2

Ocrelizumab zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR: 0,78 [0,43; 1,42]; p-Wert = 0,4159).

Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-MCS-Komponenten

Vitalität

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Vitalität aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Veränderung SF-36 Vitalität	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	53,55 (21,01)	0,40 (1,19)	54,48 (23,02)	1,58 (1,13)	1,18 (1,36) [-1,50; 3,86]	0,3875
RMS1	52,96 (21,33)	-1,05 (1,32)	54,64 (22,51)	1,65 (1,25)	2,70 (1,48) [-0,21; 5,61]	0,0694
RMS2	56,38 (19,31)	10,18 (3,12)	52,62 (26,28)	2,10 (2,84)	-8,08 (3,75) [-15,54; -0,63] -2,68 [-3,26; -2,10]	0,0340

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Vitalität aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Veränderung SF-36 Vitalität	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	52,69 (21,54)	1,81 (1,23)	55,21 (22,30)	5,05 (1,15)	3,24 (1,41) [0,47; 6,02] 2,72 [2,50; 2,95]	0,0222
RMS1	52,88 (20,96)	2,22 (1,35)	55,30 (22,47)	4,71 (1,29)	2,49 (1,50) [-0,45; 5,42]	0,0970
RMS2	51,88 (22,93)	4,00 (3,53)	55,85 (19,30)	10,29 (2,84)	6,29 (4,37) [-2,43; 15,01]	0,1547

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Vitalität aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Vitalität	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	53,15 (21,25)	1,04 [0,85]	54,84 (22,66)	3,21 (0,81)	2,16 (0,98) [0,23; 4,09] 2,60 [2,45; 2,76]	0,0279
RMS1	52,92 (21,13)	0,44 (0,94)	54,96 (22,47)	3,04 (0,90)	2,60 (1,05) [0,54; 4,67] 2,83 [2,65; 3,00]	0,0137
RMS2	54,63 (20,76)	6,68 (2,35)	54,31 (22,83)	6,16 (2,05)	-0,52 (2,91) [-6,26; 5,23]	0,8593

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Soziale Funktionsfähigkeit

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

Veränderung SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	72,73 (24,96)	-1,17 (1,51)	73,94 (26,29)	1,44 (1,44)	2,60 (1,75) [-0,83; 6,03]	0,1367
RMS1	72,19 (25,31)	-2,48 (1,70)	73,50 (26,33)	0,70 (1,62)	3,18 (1,93) [-0,61; 6,98]	0,1000
RMS2	75,00 (23,60)	5,08 (3,82)	75,87 (26,78)	4,31 (3,52)	-0,77 (4,59) [-9,89; 8,36]	0,8679

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

Veränderung SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien-population	71,07 (25,47)	0,20 (1,53)	71,19 (24,95)	1,72 (1,44)	1,52 (1,77) [-1,96; 4,99]	0,3920
RMS1	71,61 (25,09]	0,50 (1,71)	71,31 (24,96)	1,30 (1,64)	0,81 (1,90) [-2,92; 4,53]	0,6715
RMS2	68,75 (26,82)	3,62 (4,67)	69,95 (25,36)	7,14 (3,76)	3,52 (5,80) [-8,05; 15,09]	0,5459

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	71,95 (25,19)	-0,61 (1,08)	72,60 (25,66)	1,48 (1,02)	2,09 (1,24) [-0,35; 4,53]	0,0936
RMS1	71,91 (25,18)	-1,27 (1,21)	72,46 (25,69)	0,82 (1,16)	2,09 (1,36) [-0,58; 4,76]	0,1246
RMS2	72,56 (24,92)	3,59 (2,92)	72,78 (26,07)	5,54 (2,57)	1,95 (3,62) [-5,21; 9,10]	0,5915

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Emotionale Rollenfunktion

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA I

Veränderung SF-36 Emotionale Rollenfunktion	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	74,04 (25,62)	1,15 (1,46)	74,66 (24,98)	0,65 (1,38)	-0,50 (1,69) [-3,81; 2,82]	0,7690
RMS1	74,33 (25,99)	1,56 (1,65)	74,09 (25,25)	0,54 (1,55)	-1,02 (1,87) [-4,68; 2,65]	0,5855
RMS2	73,76 (23,44)	2,42 (3,61)	77,52 (24,02)	1,81 (3,34)	-0,61 (4,38) [-9,33; 8,10]	0,8889

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA II

Veränderung SF-36 Emotionale Rollenfunktion	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudienpopulation	74,91 (27,12)	0,35 (1,57)	74,26 (26,04)	-0,66 (1,47)	-1,01 (1,81) [-4,56; 2,55]	0,5785
RMS1	75,10 (26,56)	-0,35 (1,79)	73,01 (27,09)	-2,96 (1,71)	-2,61 (1,99) [-6,52; 1,30]	0,1905
RMS2	76,67 (26,66)	7,30 (3,85)	76,60 (19,86)	8,82 (3,09)	1,52 (4,75) [-7,95; 11,00]	0,7492

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Emotionale Rollen- funktion	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert- differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	74,45 (26,32)	0,71 (1,07)	74,46 (25,49)	-0,01 (1,00)	-0,72 (1,23) [-3,14; 1,70]	0,5595
RMS1	74,71 (26,25)	0,60 (1,21)	73,58 (26,13)	-1,17 (1,15)	-1,77 (1,36) [-4,44; 0,90]	0,1930
RMS2	74,89 (24,61)	4,24 (2,59)	77,04 (21,83)	5,42 (2,26)	1,17 (3,21) [-5,16; 7,51]	0,7147

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Psychisches Wohlbefinden

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA I

Veränderung SF-36 Psychisches Wohlbe- finden	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert- differenz (SE) [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	68,77 (19,18)	2,66 (1,12)	69,61 (19,17)	3,59 (1,06)	0,93 (1,30) [-1,62; 3,49]	0,4733
RMS1	68,66 (19,41)	2,09 (1,25)	68,92 (19,41)	3,28 (1,18)	1,19 (1,42) [-1,60; 3,98]	0,4039
RMS2	68,19 (17,24)	4,12 (2,96)	73,84 (17,35)	5,64 (2,71)	1,52 (3,61) [-5,66; 8,70]	0,6751

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - OPERA II

Veränderung SF-36 Psychisches Wohlbe- finden	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert- differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	67,57 (20,42)	1,54 (1,15)	71,17 (18,57)	4,93 (1,07)	3,39 (1,33) [0,77; 6,01] 3,06 [2,82; 3,29]	0,0114
RMS1	66,98 (20,06)	0,93 (1,30)	70,04 (19,02)	3,54 (1,25)	2,60 (1,46) [-0,26; 5,47]	0,0751
RMS2	69,67 (20,08)	4,15 (2,87)	76,06 (14,85)	11,49 (2,29)	7,34 (3,55) [0,27; 14,41] 2,87 [2,22; 3,52]	0,0419

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (53)
Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in der SF-36-Komponente Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit Ocrelizumab Woche 96 - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Veränderung SF-36 Psychisches Wohlbe- finden	IFN beta-1a		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert- differenz (SE)	Mittelwert- differenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Gesamtstudien- population	68,20 (19,77)	2,06 (0,80)	70,37 (18,88)	4,18 (0,76)	2,13 (0,93) [0,30; 3,96] 2,73 [2,58; 2,89]	0,0227
RMS1	67,85 (19,73)	1,44 (0,90)	69,45 (19,22)	3,33 (0,86)	1,89 (1,02) [-0,11; 3,88]	0,0637
RMS2	68,77 (18,28)	4,03 (2,00)	75,00 (16,04)	8,41 (1,74)	4,38 (2,48) [-0,52; 9,29]	0,0795
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; Quelle: (53) Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität						

Beschreibung der Ergebnisse für „SF-36-Komponenten“ auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung von OPERA I/II

Die durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen unterstützen den positiven Trend von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a für das Risiko einer Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-147: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
OPERA I und OPERA II	<p>Die Operationalisierung der Analysen zur generellen Verträglichkeit wird nachfolgend beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel gegeben wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18.0) sowie dem Roche INN (International non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. Schwerwiegenheitskriterien, Schweregrad nach NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.0) und Kausalität eingestuft. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Krankheitsschübe sind nicht als UE in der Verträglichkeit abgebildet, sondern werden als Morbiditätsendpunkt berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit UE \geq Grad 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5: <p>UE wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 des NCI in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE): <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Schwerwiegenheitskriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>Patienten, bei denen dasselbe SUE mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE: <p>Für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Ein Therapieabbruch aufgrund einer verminderten oder fehlenden Wirksamkeit des Prüfpräparates bzw. der ZVT wurde hierbei nicht als Therapieabbruch aufgrund eines UE gewertet.</p> <p>Die Operationalisierung der Analysen der ausgewählten UE wird nachfolgend beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events) <p>UE von speziellem Interesse sind UE der Prüfmedikation (Ocrelizumab), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen der IFN beta-1a-Therapie

Studie	Operationalisierung																												
	<p>UE, die gemäß Fachinformation zu den sehr häufigen (Inzidenz $\geq 10\%$) sowie relevanten Nebenwirkungen einer IFN beta-1a - Therapie gehören</p> <ul style="list-style-type: none"> UE $\geq 5\%$ mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen <p>UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme sowie mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen in der gepoolten Gesamtstudienpopulation der Studien OPERA I und OPERA II aufgetreten sind.</p> <p>Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Nachfolgend werden alle ausgewählten UE tabellarisch, eingeteilt in medizinische bzw. inhaltlich zusammengehörige Kategorien dargestellt.</p> <p>Details zur Operationalisierung ausgewählter UE werden gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ)) beschrieben.</p>																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 651 831 687">Ausgewählte unerwünschte Ereignisse</th> <th data-bbox="836 651 1394 687">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 694 831 730">Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*</td> <td data-bbox="836 694 1394 730">PT: Infusion Related Reaction</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 736 831 772">Reaktionen an der Injektionsstelle</td> <td data-bbox="836 736 1394 772">PT: Injection Site Reaction</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 779 831 815">Rötungen an der Injektionsstelle</td> <td data-bbox="836 779 1394 815">PT: Injection Site Erythema</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 822 831 857">Grippeähnliche Symptome</td> <td data-bbox="836 822 1394 857">PT: Influenza Like Illness</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 864 831 900">Kopfschmerzen</td> <td data-bbox="836 864 1394 900">PT: Headache</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 907 831 1032">Infektionen*</td> <td data-bbox="836 907 1394 1032">SOC : Infections and Infestations sowie UE, die im UE-Meldebogen (eCRF) als Infektion erfasst und anderen SOC als Infections and Infestations zugeordnet wurden</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1039 831 1189">Schwerwiegende Infektionen*</td> <td data-bbox="836 1039 1394 1189">Infektionen (s.o.), die als schwerwiegend klassifiziert wurden sowie nicht-schwerwiegende Infektionen, die mit einer i.v.-anti-infektiven Therapie behandelt wurden</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1196 831 1232">Nasopharyngitis</td> <td data-bbox="836 1196 1394 1232">PT: Nasopharyngitis</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1238 831 1274">Infektionen der oberen Atemwege</td> <td data-bbox="836 1238 1394 1274">PT: Upper Respiratory Tract Infections</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1281 831 1317">Muskelschmerz</td> <td data-bbox="836 1281 1394 1317">PT: Myalgia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1323 831 1375">Malignome und Prä-Malignome*</td> <td data-bbox="836 1323 1394 1375">SMQ: Malignant tumours (narrow) SMQ: Pre-malignant disorders</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1382 831 1494">Suizidgedanken Suizidales Verhalten Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht</td> <td data-bbox="836 1382 1394 1494">Columbia-Suicide Severity Rating Scale*: Score 1 to 5: Suicidal Ideation Score 6 to 10: Suicidal Behavior Self-Injurious Behavior Without Suicidal Intent</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="352 1500 1394 1556">PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; SMQ: Standardised MedDRA Queries * Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)</td> </tr> </tbody> </table>	Ausgewählte unerwünschte Ereignisse	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse	Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	PT: Infusion Related Reaction	Reaktionen an der Injektionsstelle	PT: Injection Site Reaction	Rötungen an der Injektionsstelle	PT: Injection Site Erythema	Grippeähnliche Symptome	PT: Influenza Like Illness	Kopfschmerzen	PT: Headache	Infektionen*	SOC : Infections and Infestations sowie UE, die im UE-Meldebogen (eCRF) als Infektion erfasst und anderen SOC als Infections and Infestations zugeordnet wurden	Schwerwiegende Infektionen*	Infektionen (s.o.), die als schwerwiegend klassifiziert wurden sowie nicht-schwerwiegende Infektionen, die mit einer i.v.-anti-infektiven Therapie behandelt wurden	Nasopharyngitis	PT: Nasopharyngitis	Infektionen der oberen Atemwege	PT: Upper Respiratory Tract Infections	Muskelschmerz	PT: Myalgia	Malignome und Prä-Malignome*	SMQ: Malignant tumours (narrow) SMQ: Pre-malignant disorders	Suizidgedanken Suizidales Verhalten Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	Columbia-Suicide Severity Rating Scale*: Score 1 to 5: Suicidal Ideation Score 6 to 10: Suicidal Behavior Self-Injurious Behavior Without Suicidal Intent	PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; SMQ: Standardised MedDRA Queries * Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)	
Ausgewählte unerwünschte Ereignisse	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse																												
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	PT: Infusion Related Reaction																												
Reaktionen an der Injektionsstelle	PT: Injection Site Reaction																												
Rötungen an der Injektionsstelle	PT: Injection Site Erythema																												
Grippeähnliche Symptome	PT: Influenza Like Illness																												
Kopfschmerzen	PT: Headache																												
Infektionen*	SOC : Infections and Infestations sowie UE, die im UE-Meldebogen (eCRF) als Infektion erfasst und anderen SOC als Infections and Infestations zugeordnet wurden																												
Schwerwiegende Infektionen*	Infektionen (s.o.), die als schwerwiegend klassifiziert wurden sowie nicht-schwerwiegende Infektionen, die mit einer i.v.-anti-infektiven Therapie behandelt wurden																												
Nasopharyngitis	PT: Nasopharyngitis																												
Infektionen der oberen Atemwege	PT: Upper Respiratory Tract Infections																												
Muskelschmerz	PT: Myalgia																												
Malignome und Prä-Malignome*	SMQ: Malignant tumours (narrow) SMQ: Pre-malignant disorders																												
Suizidgedanken Suizidales Verhalten Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	Columbia-Suicide Severity Rating Scale*: Score 1 to 5: Suicidal Ideation Score 6 to 10: Suicidal Behavior Self-Injurious Behavior Without Suicidal Intent																												
PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; SMQ: Standardised MedDRA Queries * Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)																													
	<p>Um ein komparatives Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1A zu erstellen, wurden für die oben beschriebenen Verträglichkeitsanalysen die Inzidenzen aus der kontrollierten (verblindeten) Behandlungsphase der OPERA Studien herangezogen. UE, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation vorlagen und sich im Studienverlauf verschlechterten, wurden der ersten Behandlungsdosis zugeordnet.</p> <p>Imputation und Zensurierung: Die Analysepopulation ist die Safety-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation Ocrelizumab oder IFN beta-1a unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten. Die Patienten wurden dem Ocrelizumab- bzw. IFN beta-1a-Arm gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation zugeordnet. Erhielten Patienten mehr als ein Therapieschema, wurden diese im Ocrelizumab-Arm ausgewertet. Für die Safety-Population (Ocrelizumab: N=825, IFN beta-1a: N=826) wurden aus der ITT-Population (Ocrelizumab: N=827, IFN beta-1a: N=829) zwei Patienten im Ocrelizumab-Arm und drei Patienten im IFN beta-1a-Arm ausgeschlossen, weil sie keine Dosis der Studienmedikation bzw. deren Verblindung erhalten haben. Für den Endpunkt der Columbia-Suicide Severity Rating</p>																												

Studie	Operationalisierung
	Scale wurden alle Patienten der Safety-Population ausgewertet, bei denen sowohl eine Bewertung der Suizidalität zu Beginn (baseline assessment) als auch mindestens eine Bewertung während der Behandlung (post-baseline assessment) erfolgte (Ocrelizumab: N=805, IFN beta-1a: N=807).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPERA I und OPERA II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung erfolgte für die Safety-Population. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle Daten zum Endpunkt Verträglichkeit für die RMS 1-, RMS 2- und Gesamtstudienpopulation der OPERA I, OPERA II sowie der IPD-Metaanalyse OPERA I/II tabellarisch dargestellt. Um das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab für die größtmögliche Patientenzahl abzubilden, erfolgt die Bewertung des Endpunktes Verträglichkeit anhand der Daten der IPD-Metaanalyse OPERA I/II für die Gesamtstudienpopulation.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab – OPERA I

OPERA I	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit UE	Gesamtstudienpopulation	331/409 (80,9)	327/408 (80,1)	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,95 [0,67; 1,35]	0,99 [0,93; 1,06]	0,7777
	RMS1	271/334 (81,1)	269/345 (78,0)	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,82 [0,57; 1,20]	0,96 [0,89; 1,04]	0,3064
	RMS2	48/59 (81,4)	49/53 (92,5)	0,11 [-0,01; 0,23]	2,81 [0,84; 9,43]	1,14 [0,98; 1,31]	0,0825
Patienten mit UE Grad ≥ 3	Gesamtstudienpopulation	57/409 (13,9)	49/408 (12,0)	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,84 [0,56; 1,27]	0,86 [0,60; 1,23]	0,4132
	RMS1	43/334 (12,9)	40/345 (11,6)	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,89 [0,56; 1,41]	0,90 [0,60; 1,35]	0,6109
	RMS2	11/59 (18,6)	9/53 (17,0)	-0,02 [-0,16; 0,13]	0,89 [0,34; 2,36]	0,91 [0,41; 2,03]	0,8187
Patienten mit UE Grad 3	Gesamtstudienpopulation	54/409 (13,2)	43/408 (10,5)	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,77 [0,51; 1,19]	0,80 [0,55; 1,16]	0,2406
	RMS1	40/334 (12,0)	34/345 (9,9)	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,80 [0,50; 1,30]	0,82 [0,53; 1,27]	0,3762
	RMS2	11/59 (18,6)	9/53 (17,0)	-0,02 [-0,16; 0,13]	0,89 [0,34; 2,36]	0,91 [0,41; 2,03]	0,8187
Patienten mit UE Grad 4	Gesamtstudienpopulation	2/409 (0,5)	6/408 (1,5)	0,01 [0,00; 0,02]	3,04 [0,61; 15,14]	3,01 [0,61; 14,81]	0,1759
	RMS1	2/334 (0,6)	6/345 (1,7)	0,01 [0,00; 0,03]	2,94 [0,59; 14,66]	2,90 [0,59; 14,29]	0,1896
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Patienten mit UE Grad 5	Gesamtstudienpopulation	1/409 (0,2)	0/408 (0,0)	n.b. [NE; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
	RMS1	1/334 (0,3)	0/345 (0,0)	n.b. [NE; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Patienten mit SUE	Gesamtstudienpopulation	29/409 (7,1)	28/408 (6,9)	0,00 [-0,04; 0,03]	0,97 [0,56; 1,65]	0,97 [0,59; 1,60]	0,8984
	RMS1	22/334 (6,6)	23/345 (6,7)	0,00 [-0,04; 0,04]	1,01 [0,55; 1,85]	1,01 [0,58; 1,78]	0,9666
	RMS2	6/59 (10,2)	4/53 (7,5)	-0,03 [-0,13; 0,08]	0,72 [0,19; 2,71]	0,74 [0,22; 2,49]	0,6289
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	Gesamtstudienpopulation	25/409 (6,1)	13/408 (3,2)	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,51 [0,25; 1,00]	0,52 [0,27; 1,00]	0,0516
	RMS1	20/334 (6,0)	10/345 (2,9)	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,47 [0,22; 1,02]	0,48 [0,23; 1,02]	0,0560
	RMS2	4/59 (6,8)	2/53 (3,8)	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,54 [0,09; 3,07]	0,56 [0,11; 2,92]	0,4881

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a.

Quelle: (86)

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

OPERA II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit UE	Gesamtstudienpopulation	357/417 (85,6)	360/417 (86,3)	0,01 [-0,04; 0,05]	1,06 [0,72; 1,57]	1,01 [0,95; 1,07]	0,7649
	RMS1	305/356 (85,7)	295/342 (86,3)	0,01 [-0,05; 0,06]	1,05 [0,68; 1,61]	1,01 [0,95; 1,07]	0,8245
	RMS2	38/46 (82,6)	50/57 (87,7)	0,05 [-0,09; 0,19]	1,50 [0,50; 4,51]	1,06 [0,90; 1,25]	0,4741
Patienten mit UE Grad ≥ 3	Gesamtstudienpopulation	61/417 (14,6)	67/417 (16,1)	0,01 [-0,03; 0,06]	1,12 [0,77; 1,63]	1,10 [0,80; 1,51]	0,5646
	RMS1	54/356 (15,2)	58/342 (17,0)	0,02 [-0,04; 0,07]	1,14 [0,76; 1,71]	1,12 [0,80; 1,57]	0,5196
	RMS2	4/46 (8,7)	7/57 (12,3)	0,04 [-0,08; 0,15]	1,47 [0,40; 5,37]	1,41 [0,44; 4,53]	0,5615
Patienten mit UE Grad 3	Gesamtstudienpopulation	54/417 (12,9)	62/417 (14,9)	0,02 [-0,03; 0,07]	1,17 [0,79; 1,74]	1,15 [0,82; 1,61]	0,4239
	RMS1	48/356 (13,5)	55/342 (16,1)	0,03 [-0,03; 0,08]	1,23 [0,81; 1,87]	1,19 [0,83; 1,71]	0,3340
	RMS2	3/46 (6,5)	6/57 (10,5)	0,04 [-0,07; 0,15]	1,69 [0,40; 7,15]	1,61 [0,43; 6,10]	0,4806
Patienten mit UE Grad 4	Gesamtstudienpopulation	6/417 (1,4)	4/417 (1,0)	0,00 [-0,02; 0,01]	0,66 [0,19; 2,37]	0,67 [0,19; 2,35]	0,5275
	RMS1	6/356 (1,7)	3/342 (0,9)	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,52 [0,13; 2,08]	0,52 [0,13; 2,06]	0,3530
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Patienten mit UE Grad 5	Gesamtstudienpopulation	1/417 (0,2)	1/417 (0,2)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,00 [0,06; 16,04]	1,00 [0,06; 15,93]	1,0000
	RMS1	0	0	NE	NE	NE	NE
	RMS2	1/46 (2,2)	1/57 (1,8)	0,00 [-0,06; 0,05]	0,80 [0,05; 13,21]	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783
Patienten mit SUE	Gesamtstudienpopulation	39/417 (9,4)	29/417 (7,0)	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,72 [0,44; 1,20]	0,74 [0,47; 1,18]	0,2078
	RMS1	31/356 (8,7)	24/342 (7,0)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,79 [0,45; 1,38]	0,81 [0,48; 1,34]	0,4086
	RMS2	4/46 (8,7)	4/57 (7,0)	-0,02 [-0,12; 0,09]	0,79 [0,19; 3,36]	0,81 [0,21; 3,05]	0,7521
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	Gesamtstudienpopulation	25/417 (6,0)	16/417 (3,8)	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,63 [0,33; 1,19]	0,64 [0,35; 1,18]	0,1534
	RMS1	23/356 (6,5)	15/342 (4,4)	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,66 [0,34; 1,30]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2307
	RMS2	1/46 (2,2)	1/57 (1,8)	0,00 [-0,06; 0,05]	0,80 [0,05; 13,21]	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a.
Quelle: (86)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur besseren Übersicht und Lesbarkeit des Dokuments werden Forest Plots der Verträglichkeitsanalysen in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Metaanalyse OPERA I/II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit UE	Gesamtstudienpopulation	688/826 (83,3)	687/825 (83,3)	0,00 [-0,03; 0,04]	1,00 [0,77; 1,29]	1,00 [0,96; 1,04]	0,9570
	RMS1	576/690 (83,5)	564/687 (82,1)	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,91 [0,69; 1,21]	0,99 [0,94; 1,04]	0,6469
	RMS2	86/105 (81,9)	99/110 (90,0)	0,09 [-0,01; 0,18]	2,01 [0,91; 4,48]	1,11 [0,99; 1,23]	0,0743
Patienten mit UE Grad ≥ 3	Gesamtstudienpopulation	118/826 (14,3)	116/825 (14,1)	0,00 [-0,04; 0,03]	0,98 [0,74; 1,29]	0,99 [0,78; 1,25]	0,9058
	RMS1	97/690 (14,1)	98/687 (14,3)	0,00 [-0,04; 0,04]	1,02 [0,76; 1,39]	1,02 [0,79; 1,33]	0,8689
	RMS2	15/105 (14,3)	16/110 (14,5)	0,01 [-0,08; 0,11]	1,07 [0,50; 2,31]	1,05 [0,55; 2,01]	0,8799
Patienten mit UE Grad 3	Gesamtstudienpopulation	108/826 (13,1)	105/825 (12,7)	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,97 [0,73; 1,29]	0,98 [0,76; 1,25]	0,8452
	RMS1	88/690 (12,8)	89/687 (13,0)	0,00 [-0,04; 0,03]	1,02 [0,75; 1,41]	1,03 [0,78; 1,35]	0,8579
	RMS2	14/105 (13,3)	15/110 (13,6)	0,02 [-0,07; 0,11]	1,09 [0,50; 2,42]	1,07 [0,55; 2,09]	0,8501
Patienten mit UE Grad 4	Gesamtstudienpopulation	8/826 (1,0)	10/825 (1,2)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,25 [0,49; 3,19]	1,25 [0,50; 3,15]	0,6357
	RMS1	8/690 (1,2)	9/687 (1,3)	0,00 [-0,01; 0,02]	1,13 [0,43; 2,96]	1,13 [0,44; 2,92]	0,7984
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Patienten mit UE Grad 5	Gesamtstudienpopulation	2/826 (0,2)	1/825 (0,1)	n.b. [-0,01; 0,01]	0,50 [0,05; 5,52]	0,50 [0,05; 5,51]	0,5718
	RMS1	1/690 (0,1)	0/687 (0,0)	n.b. [-0,10; 0,08]	< 0,01 [0,00; NE]	n.b. [NE; NE]	NE
	RMS2	1/105 (1,0)	1/110 (0,9)	n.b. [-0,11; 0,11]	0,80 [0,05; 13,21]	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783

Metaanalyse OPERA I/II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocreli- zumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p- Wert
Patienten mit SUE	Gesamtstudien- population	68/826 (8,2)	57/825 (6,9)	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,83 [0,57; 1,19]	0,84 [0,60; 1,18]	0,3076
	RMS1	53/690 (7,7)	47/687 (6,8)	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,89 [0,59; 1,33]	0,89 [0,61; 1,30]	0,5566
	RMS2	10/105 (9,5)	8/110 (7,3)	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,75 [0,28; 1,99]	0,77 [0,32; 1,88]	0,5677
Patienten mit Behandlungsab- bruch wegen UE	Gesamtstudien- population	50/826 (6,1)	29/825 (3,5)	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,57 [0,35; 0,90]	0,58 [0,37; 0,91]	0,0172
	RMS1	43/690 (6,2)	25/687 (3,6)	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,57 [0,34; 0,94]	0,59 [0,36; 0,95]	0,0298
	RMS2	5/105 (4,8)	3/110 (2,7)	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,60 [0,14; 2,60]	0,61 [0,15; 2,50]	0,4955

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a.
Quelle: (86)

Während des Studienverlaufs wurde sowohl im Ocrelizumab-Arm (687/825) als auch im IFN beta-1a-Arm (688/826) bei 83,3 % der Patienten mindestens ein UE dokumentiert.

Bei der Betrachtung der UE nach Schweregrad bestand zwischen beiden Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die meisten aller dokumentierten UE waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2) (Ocrelizumab: 96,0 % vs. IFN beta-1a: 96,2 %) (86).

UE Grad ≥ 3 traten im Ocrelizumab-Arm bei 14,1 % der Patienten und im IFN beta-1a-Arm bei 14,3 % der Patienten auf.

Bei den UE Grad ≥ 3 handelte es sich fast ausschließlich um UE vom Schweregrad 3 (Ocrelizumab: 12,7 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 13,1 %). Die überwiegende Mehrzahl aller Grad 3 Ereignisse war im Studienverlauf abklingend oder vollständig reversibel (Ocrelizumab: 93,5 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 85,8 %) (86). Außer infusionsbedingten Reaktionen, die mit einer Inzidenz von 2,4 % im Ocrelizumab-Arm im Vergleich mit 0,1 % im IFN beta-1a-Arm auftraten und im Studienverlauf alle gut medikamentös behandelbar und vollständig reversibel waren, wurde keine Häufung (Inzidenz ≥ 1 %) einzelner UE vom Schweregrad 3 festgestellt (86).

UE Grad 4 traten mit einer Inzidenz von 1,2 % im Ocrelizumab-Arm und 1,0 % im IFN-1a-Arm auf. Unter den diagnostizierten Grad 4 Ereignissen findet sich keine Häufung bestimmter Preferred Terms (PT) (70).

Im Verlauf beider Zulassungsstudien wurde bei insgesamt drei Patienten ein UE Grad 5 dokumentiert. Unter Ocrelizumab war die Inzidenz bei 0,1 % (1/825) und unter IFN beta-1a bei 0,2 % (2/826). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor. In der Studie OPERA II wurde im Ocrelizumab-Arm ein Suizid berichtet. Im IFN beta-1a-Arm wurden ein Suizid und ein mechanischer Ileus als Grad 5 UE dokumentiert.

Keiner der Todesfälle aufgrund eines UE wurde vom Studienarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Studienpopulation mit einer Inzidenz von 6,9 % im Ocrelizumab-Arm und 8,2 % im IFN beta-1a-Arm auf. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zu Gunsten der Ocrelizumab-Behandlung, der keine statistische Signifikanz erreicht. Die überwiegende Mehrzahl der SUE war behandelbar und klang im Verlauf der Studie ab oder war vollständig reversibel (Ocrelizumab: 96,1 %, IFN beta-1a: 95,1 %) (86).

Die meisten SUE wurden in den Kategorien Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert (Ocrelizumab: 1,3 % im Vergleich mit Interferon beta-1a: 2,9 %); kein bestimmtes schwerwiegendes Ereignis (auf PT-Ebene) trat mit einer Inzidenz von ≥ 1 % auf (70).

Behandlungsabbrüche wegen UE wurden im Ocrelizumab-Arm bei 3,5 % und im IFN beta-1a-Arm bei 6,1 % der Patienten dokumentiert. Für den Endpunkt Behandlungsabbruch wegen UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Ocrelizumab-Behandlung vor (RR: 0,58 [0,37; 0,91]; p= 0,0172).

Die infusionsbedingte Reaktion (IRR) war das häufigste UE unter Ocrelizumab, das zu einem Behandlungsabbruch führte (1,3 %) (70). In allen dieser Fälle erfolgte der Behandlungsabbruch nach der 1. Infusion. Außer einem Grad 4 SUE, welches gut therapierbar und reversibel war, ließen sich alle IRR, die einen Therapieabbruch zur Folge hatten, den Schweregraden 1 bis 3 zuordnen (70, 86). Im IFN beta-1a-Arm waren grippeähnliche Symptome das am häufigsten berichtete UE, welches zu einem Therapieabbruch führte (1,5 %) (70). Alle weiteren UE, die einen Behandlungsabbruch verursachten, traten vereinzelt (Inzidenz ≤ 1 %) auf. Die meisten Ereignisse ließen sich den Kategorien Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Ocrelizumab: 0,5 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 2,2 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Ocrelizumab: 1,3 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 0,1 %) sowie Untersuchungen (Ocrelizumab: 0 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 1,3 %) zuordnen (70).

Zusammengefasst ist das Sicherheitsprofil bezogen auf die allgemeine Verträglichkeit von Ocrelizumab durch die signifikant geringere Therapieabbruchrate wegen UE vorteilhaft im Vergleich mit IFN beta-1a.

Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sind im Rahmen der Anwendung monoklonaler Antikörper bekannte und erwartete UE. Sie wurden für Ocrelizumab als UE von speziellem Interesse definiert (70). Reaktionen und Rötungen an der Injektionsstelle stellen applikationsbedingte UE einer IFN beta-1a Injektion dar.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

OPERA I	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Infusionsbedingte Reaktion	Gesamtstudienpopulation	30/409 (7,3)	126/408 (30,9)	0,24 [0,18; 0,29]	5,64 [3,68; 8,65]	4,21 [2,90; 6,12] 0,24* [0,16; 0,35]	< 0,0001
	RMS1	20/334 (6,0)	98/345 (28,4)	0,22 [0,17; 0,28]	6,23 [3,74; 10,36]	4,74 [3,00; 7,49] 0,21* [0,13; 0,33]	< 0,0001
	RMS2	6/59 (10,2)	23/53 (43,4)	0,33 [0,18; 0,49]	6,77 [2,48; 18,48]	4,27 [1,88; 9,67] 0,23* [0,10; 0,53]	0,0005
Reaktionen an der Injektionsstelle	Gesamtstudienpopulation	17/409 (4,2)	0/408 (0,0)	n.b. [-0,14; 0,07]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9998
	RMS1	13/334 (3,9)	0/345 (0,0)	n.b. [NE; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9998
	RMS2	3/59 (5,1)	0/53 (0,0)	n.b. [-0,35; 0,21]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
Rötungen an der Injektionsstelle	Gesamtstudienpopulation	74/409 (18,1)	0/408 (0,0)	-0,17 [-0,28; -0,07]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9997
	RMS1	63/334 (18,9)	0/345 (0,0)	n.b. [NE; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9997
	RMS2	10/59 (16,9)	0/53 (0,0)	n.b. [-0,47; 0,10]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; rRR: reverses Relatives Risiko (Aufgrund der Erleichterung des Transfers wird das reverse Relative Risiko dargestellt). **Quelle:** (86).

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

OPERA II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Infusionsbedingte Reaktion	Gesamtstudienpopulation	50/417 (12,0)	157/417 (37,6)	0,26 [0,20; 0,31]	4,43 [3,11; 6,33]	3,14 [2,35; 4,19] 0,32* [0,24; 0,42]	< 0,0001
	RMS1	43/356 (12,1)	128/342 (37,4)	0,25 [0,19; 0,31]	4,35 [2,96; 6,41]	3,10 [2,27; 4,23] 0,32* [0,24; 0,44]	< 0,0001
	RMS2	5/46 (10,9)	22/57 (38,6)	0,28 [0,12; 0,43]	5,15 [1,77; 15,04]	3,55 [1,46; 8,65] 0,28* [0,12; 0,69]	0,0053
Reaktionen an der Injektionsstelle	Gesamtstudienpopulation	28/417 (6,7)	2/417 (0,5)	-0,06 [-0,09; -0,04]	0,07 [0,02; 0,28]	0,07 [0,02; 0,30]	0,0003
	RMS1	26/356 (7,3)	2/342 (0,6)	-0,07 [-0,10; -0,04]	0,07 [0,02; 0,32]	0,08 [0,02; 0,33]	0,0005
	RMS2	2/46 (4,3)	0/57 (0,0)	n.b. [-0,34; 0,21]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
Rötungen an der Injektionsstelle	Gesamtstudienpopulation	53/417 (12,7)	1/417 (0,2)	-0,12 [-0,16; -0,09]	0,02 [< 0,01; 0,12]	0,02 [< 0,01; 0,14]	< 0,0001
	RMS1	46/356 (12,9)	1/342 (0,3)	-0,13 [-0,16; -0,09]	0,02 [< 0,01; 0,14]	0,02 [< 0,01; 0,16]	0,0002
	RMS2	7/46 (15,2)	0/57 (0,0)	n.b. [-0,45; 0,11]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; rRR: reverses Relatives Risiko (Aufgrund der Erleichterung des Transfers wird das reverse Relative Risiko dargestellt). **Quelle:** (86)

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Ocrelizumab – IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Metaanalyse OPERA I/II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocreli- zumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Infusionsbedingte Reaktion	Gesamtstudien- population	80/826 (9,7)	283/825 (34,3)	0,25 [0,21; 0,28]	4,91 [3,74; 6,45]	3,53 [2,81; 4,44] 0,28* [0,23; 0,36]	< 0,0001
	RMS1	63/690 (9,1)	226/687 (32,9)	0,24 [0,20; 0,28]	5,00 [3,68; 6,79]	3,61 [2,79; 4,67] 0,28* [0,21; 0,36]	< 0,0001
	RMS2	11/105 (10,5)	45/110 (40,9)	0,30 [0,20; 0,41]	5,98 [2,87; 12,47]	3,94 [2,15; 7,20] 0,25* [0,14; 0,46]	< 0,0001
Reaktionen an der Injektionsstelle	Gesamtstudien- population	45/826 (5,4)	2/825 (0,2)	n.b. [-0,10; -0,03]	0,04 [0,01; 0,17]	0,04 [0,01; 0,18]	< 0,0001
	RMS1	39/690 (5,7)	2/687 (0,3)	n.b. [-0,11; -0,02]	0,05 [0,01; 0,20]	0,05 [0,01; 0,22]	< 0,0001
	RMS2	5/105 (4,8)	0/110 (0,0)	n.b. [-0,26; 0,13]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
Rötungen an der Injektionsstelle	Gesamtstudien- population	127/826 (15,4)	1/825 (0,1)	n.b. [-0,21; -0,13]	< 0,01 [< 0,01; 0,05]	< 0,01 [< 0,01; 0,06]	< 0,0001
	RMS1	109/690 (15,8)	1/687 (0,1)	n.b. [-0,21; -0,13]	< 0,01 [< 0,01; 0,06]	< 0,01 [< 0,01; 0,07]	< 0,0001
	RMS2	17/105 (16,2)	0/110 (0,0)	n.b. [-0,38; 0,03]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	0,9998

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a. rRR: reverses Relatives Risiko (Aufgrund der Erleichterung des Transfers wird das reverse Relative Risiko dargestellt) **Quelle:** (86)

Eine IRR kann sowohl während als auch bis zu 24 Stunden nach der Infusionsgabe auftreten. Vor allen Infusionen (Ocrelizumab bzw. Placebo im IFN beta-1a-Arm) erhalten die Patienten als Prophylaxe eine Corticosteroid-Vorbehandlung (70). Bei der Mehrzahl der Infusionen erfolgte zusätzlich eine Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum und Analgetikum (70). Die Gabe eines oralen Antihistaminikums führte zu einem verminderten Auftreten von IRR. Die zusätzliche Gabe eines Analgetikums hatte dagegen keine Effekte auf das Auftreten von IRR (70).

IRR waren die am häufigsten beobachteten UE im Ocrelizumab-Arm und traten mit einer Inzidenz von 34,3 % auf. Trotz der Infusion von Placebo wurden IRR ebenfalls häufig im IFN beta-1a-Arm (9,7 %) dokumentiert. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab vor (rRR: 0,28 [0,23; 0,36]; p< 0,0001).

Die meisten IRR waren mit der 1. Infusion assoziiert (Ocrelizumab: 27,5 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 6,5 %). Mit den nachfolgenden Infusionen sank die Inzidenz stetig (70).

Die überwiegende Mehrzahl der IRR war leicht (Grad 1) bis moderat (Grad 2) (Ocrelizumab: 95,8 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 99,1 %) und alle IRR sind im Studienverlauf abgeklungen (70). In beiden Studienarmen trat ein SUE IRR auf, welches jeweils vollständig reversibel war (70).

Reaktionen und Rötungen an der Injektionsstelle sind applikationsbedingte UE, die bei Injektionen auftreten (analog zu IRR bei Infusionen). Erwartungsgemäß wurden daher Reaktionen (Ocrelizumab: 0,2 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 5,4 %; RR: 0,04; 95 % KI: [0,01; 0,17]; $p < 0,0001$) sowie Rötungen (Ocrelizumab: 0,1 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 15,4 %; RR: $< 0,01$; 95 % KI: [$< 0,01$; 0,06]; $p < 0,0001$) an der Injektionsstelle statistisch signifikant häufiger im IFN beta-1a-Arm berichtet. Im Gegensatz zu IRR, die bei 9,7 % der Patienten durch die Placebo-Infusion ausgelöst wurden, wurden im Ocrelizumab-Arm nur sehr selten injektionsbedingte UE durch Placebo verursacht.

Die injektionsbedingten UE waren vom Schweregrad 1 oder 2 und überwiegend reversibel (Ocrelizumab: 100 % versus IFN beta-1a: 98,3 %) (86); keine Reaktion oder Rötung an der Injektionsstelle erfüllte die Kriterien eines SUE (86).

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil hinsichtlich applikationsbedingter UE in beiden Gruppen statistisch ausgeglichen. Entsprechend der jeweiligen Darreichungsform traten erwartungsgemäß unter Ocrelizumab IRR und unter IFN beta-1a Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome

Grippeähnliche Symptome treten gemäß Fachinformation sehr häufig (Inzidenz $\geq 10\%$) unter Therapie mit IFN beta-1a auf und sind als typische Nebenwirkung der ZVT zu klassifizieren (87). Aufgrund ihrer Bedeutung für die Patienten stellen sie einen für den Therapiealltag wichtigen Endpunkt dar.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

OPERA I	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Grippeähnliche Symptome	Gesamtstudienpopulation	85/409 (20,8)	15/408 (3,7)	-0,17 [-0,21; -0,13]	0,15 [0,08; 0,26]	0,18 [0,10; 0,30]	< 0,0001
	RMS1	70/334 (21,0)	13/345 (3,8)	-0,17 [-0,22; -0,12]	0,15 [0,08; 0,27]	0,18 [0,10; 0,32]	< 0,0001
	RMS2	14/59 (23,7)	2/53 (3,8)	-0,20 [-0,32; -0,08]	0,13 [0,03; 0,58]	0,16 [0,04; 0,67]	0,0120
Kopfschmerzen	Gesamtstudienpopulation	54/409 (13,2)	33/408 (8,1)	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,58 [0,37; 0,91]	0,61 [0,41; 0,92]	0,0194
	RMS1	47/334 (14,1)	23/345 (6,7)	-0,07 [-0,12; -0,03]	0,44 [0,26; 0,74]	0,47 [0,29; 0,76]	0,0021
	RMS2	5/59 (8,5)	9/53 (17,0)	0,09 [-0,04; 0,21]	2,21 [0,69; 7,07]	2,00 [0,72; 5,60]	0,1853
Muskelschmerz/ Myalgie	Gesamtstudienpopulation	8/409 (2,0)	8/408 (2,0)	0,00 [-0,02; 0,02]	1,00 [0,37; 2,70]	1,00 [0,38; 2,65]	0,9961
	RMS1	8/334 (2,4)	5/345 (1,4)	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,60 [0,19; 1,85]	0,61 [0,20; 1,83]	0,3738
	RMS2	0/59 (0,0)	3/53 (5,7)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (86)

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

OPERA II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Grippeähnliche Symptome	Gesamtstudienpopulation	92/417 (22,1)	23/417 (5,5)	-0,17 [-0,21; -0,12]	0,21 [0,13; 0,33]	0,25 [0,16; 0,39]	< 0,0001
	RMS1	84/356 (23,6)	22/342 (6,4)	-0,17 [-0,22; -0,12]	0,22 [0,14; 0,37]	0,27 [0,17; 0,43]	< 0,0001
	RMS2	7/46 (15,2)	1/57 (1,8)	-0,13 [-0,24; -0,03]	0,10 [0,01; 0,84]	0,12 [0,01; 0,90]	0,0397
Kopfschmerzen	Gesamtstudienpopulation	70/417 (16,8)	60/417 (14,4)	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,83 [0,57; 1,21]	0,86 [0,62; 1,18]	0,3405
	RMS1	59/356 (16,6)	53/342 (15,5)	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,92 [0,62; 1,38]	0,94 [0,67; 1,31]	0,6988
	RMS2	8/46 (17,4)	6/57 (10,5)	-0,07 [-0,20; 0,07]	0,56 [0,18; 1,75]	0,61 [0,23; 1,62]	0,3176
Muskelschmerz/ Myalgie	Gesamtstudienpopulation	27/417 (6,5)	12/417 (2,9)	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,43 [0,21; 0,86]	0,44 [0,23; 0,87]	0,0171
	RMS1	23/356 (6,5)	9/342 (2,6)	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,39 [0,18; 0,86]	0,41 [0,19; 0,87]	0,0199
	RMS2	3/46 (6,5)	2/57 (3,5)	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,52 [0,08; 3,26]	0,54 [0,09; 3,09]	0,4867

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle: (86)**

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Metaanalyse OPERA I/II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocreli- zumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Grippeähnliche Symptome	Gesamtstudien- population	177/826 (21,4)	38/825 (4,6)	-0,17 [-0,20; -0,14]	0,18 [0,12; 0,25]	0,22 [0,15; 0,30]	< 0,0001
	RMS1	154/690 (22,3)	35/687 (5,1)	-0,17 [-0,21; -0,14]	0,19 [0,13; 0,27]	0,23 [0,16; 0,33]	< 0,0001
	RMS2	21/105 (20,0)	3/110 (2,7)	-0,17 [-0,25; -0,08]	0,12 [0,03; 0,40]	0,14 [0,04; 0,46]	0,0012
Kopfschmerzen	Gesamtstudien- population	124/826 (15,0)	93/825 (11,3)	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,72 [0,54; 0,96]	0,75 [0,59; 0,97]	0,0270
	RMS1	106/690 (15,4)	76/687 (11,1)	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,69 [0,50; 0,95]	0,73 [0,56; 0,96]	0,0263
	RMS2	13/105 (12,4)	15/110 (13,6)	0,01 [-0,08; 0,11]	1,11 [0,50; 2,47]	1,09 [0,54; 2,19]	0,8059
Muskelschmerz/ Myalgie	Gesamtstudien- population	35/826 (4,2)	20/825 (2,4)	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,56 [0,32; 0,98]	0,57 [0,33; 0,98]	0,0406
	RMS1	31/690 (4,5)	14/687 (2,0)	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,45 [0,24; 0,85]	0,46 [0,25; 0,85]	0,0141
	RMS2	3/105 (2,9)	5/110 (4,5)	n.b. [-0,06; 0,13]	1,55 [0,36; 6,68]	1,50 [0,37; 6,16]	0,5717

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle: (86)**

In den Studien OPERA I und OPERA II wurden grippeähnliche Symptome erwartungsgemäß mit einer höheren Inzidenz im IFN beta-1a-Arm (21,4 %) als im Ocrelizumab-Arm (4,6 %) dokumentiert. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Ocrelizumab-Therapie (RR: 0,22; 95 % KI: [0,15; 0,30]; $p < 0,0001$). Fast alle aufgetretenen grippeähnlichen Symptome waren von leichtem (Grad 1) bis moderatem (Grad 2) Ausmaß (Ocrelizumab: 92,5 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 96,1 %) (86). Keines der grippeähnlichen Symptome war vom Schweregrad 4 oder 5 oder erfüllte die Kriterien eines SUE (86).

Auch Kopfschmerzen und Muskelschmerzen, die sich symptomatisch den grippeähnlichen Symptomen zuordnen lassen, sind laut Fachinformation häufige (Inzidenz 1- 10 %) bis sehr häufige (Inzidenz ≥ 10 %) Nebenwirkungen von IFN beta-1a (87).

Kopfschmerzen traten mit einer Inzidenz von 15 % im IFN beta-1a-Arm statistisch signifikant häufiger als im Ocrelizumab-Arm (11,3 %) auf (RR: 0,75; 95 % KI: [0,59; 0,97]; $p < 0,0270$). Muskelschmerzen wurden im IFN beta-1a-Arm bei 4,2 % der Patienten im Vergleich mit 2,4 % der Patienten im Ocrelizumab-Arm dokumentiert. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab (RR: 0,57; 95 % KI: [0,33; 0,98]; $p < 0,0406$).

Keines der UE war schwerwiegend (86). Alle UE Muskelschmerz im Ocrelizumab-Arm und 92,1 % der UE Muskelschmerz im IFN beta-1a-Arm waren Grad 1 oder 2 (86).

In der Ocrelizumab-Gruppe traten die UE des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome statistisch signifikant seltener auf als in der IFN beta-1a-Gruppe. Trotz einer guten Therapierbarkeit stellen grippeähnliche Symptome, einschließlich Kopfschmerzen und Muskelschmerzen, in dieser Indikation bedeutsame UE dar, da sie aus Patientensicht sehr unangenehme, das Wohlbefinden einschränkende Auswirkungen haben.

Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen

Infektionen sind in den OPERA Studien als UE von speziellem Interesse eingestuft. Die selektive B-Zell-Depletion geht mit einer Hemmung immunologischer Reaktionen einher. Je stärker die B-Zellen depletiert werden, desto effektiver werden Autoimmunreaktionen reduziert; ein im Indikationsgebiet MS erwünschter Wirkmechanismus. Neben diesem erwünschten Effekt kann eine Herunterregulierung des Immunsystems unerwünschte Effekte bedingen. Diese umfassen ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

OPERA I	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtrate Infektionen	Gesamtstudienpopulation	216/409 (52,8)	231/408 (56,6)	0,04 [-0,03; 0,11]	1,17 [0,89; 1,54]	1,07 [0,95; 1,21]	0,2749
	RMS1	175/334 (52,4)	186/345 (53,9)	0,02 [-0,06; 0,09]	1,06 [0,79; 1,44]	1,03 [0,89; 1,19]	0,6920
	RMS2	33/59 (55,9)	39/53 (73,6)	0,18 [0,00; 0,35]	2,19 [0,99; 4,88]	1,32 [1,00; 1,74]	0,0532
Schwerwiegende Infektionen	Gesamtstudienpopulation	12/409 (2,9)	5/408 (1,2)	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,41 [0,14; 1,18]	0,42 [0,15; 1,17]	0,0980
	RMS1	9/334 (2,7)	3/345 (0,9)	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,32 [0,09; 1,18]	0,32 [0,09; 1,18]	0,0877
	RMS2	2/59 (3,4)	1/53 (1,9)	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,55 [0,05; 6,22]	0,56 [0,05; 5,96]	0,6282
Nasopharyngitis	Gesamtstudienpopulation	43/409 (10,5)	43/408 (10,5)	0,00 [-0,04; 0,04]	1,00 [0,64; 1,57]	1,00 [0,67; 1,50]	0,9904
	RMS1	37/334 (11,1)	37/345 (10,7)	0,00 [-0,05; 0,04]	0,96 [0,60; 1,56]	0,97 [0,63; 1,49]	0,8826
	RMS2	6/59 (10,2)	5/53 (9,4)	-0,01 [-0,12; 0,10]	0,92 [0,26; 3,21]	0,93 [0,30; 2,86]	0,8962
Infektion der oberen Atemwege	Gesamtstudienpopulation	35/409 (8,6)	59/408 (14,5)	0,06 [0,02; 0,10]	1,81 [1,16; 2,81]	1,69 [1,14; 2,51] 0,59* [0,40; 0,88]	0,0092
	RMS1	26/334 (7,8)	46/345 (13,3)	0,06 [0,01; 0,10]	1,82 [1,10; 3,02]	1,71 [1,08; 2,70] 0,58* [0,37; 0,92]	0,0209
	RMS2	7/59 (11,9)	10/53 (18,9)	0,07 [-0,06; 0,20]	1,73 [0,61; 4,92]	1,59 [0,65; 3,88]	0,3079

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; rRR: reverses Relatives Risiko (Aufgrund der Erleichterung des Transfers wird das reverse Relative Risiko dargestellt); **Quelle: (86)**

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

OPERA II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtrate Infektionen	Gesamtstudienpopulation	217/417 (52,0)	251/417 (60,2)	0,08 [0,01; 0,15]	1,39 [1,06; 1,83]	1,16 [1,03; 1,31] 0,86 [0,77; 0,98]	0,0182
	RMS1	181/356 (50,8)	200/342 (58,5)	0,08 [0,00; 0,15]	1,36 [1,01; 1,84]	1,15 [1,00; 1,32] 0,87 [0,76; 1,00]	0,0432
	RMS2	27/46 (58,7)	38/57 (66,7)	0,08 [-0,11; 0,27]	1,41 [0,63; 3,15]	1,14 [0,84; 1,54]	0,4118
Schwerwiegende Infektionen	Gesamtstudienpopulation	12/417 (2,9)	6/417 (1,4)	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,49 [0,18; 1,33]	0,50 [0,19; 1,32]	0,1616
	RMS1	9/356 (2,5)	4/342 (1,2)	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,46 [0,14; 1,50]	0,46 [0,14; 1,49]	0,1960
	RMS2	1/46 (2,2)	1/57 (1,8)	0,00 [-0,06; 0,05]	0,80 [0,05; 13,21]	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783
Nasopharyngitis	Gesamtstudienpopulation	41/417 (9,8)	79/417 (18,9)	0,09 [0,04; 0,14]	2,14 [1,43; 3,21]	1,93 [1,36; 2,74] 0,52 [0,36; 0,74]	0,0003
	RMS1	37/356 (10,4)	67/342 (19,6)	0,09 [0,04; 0,14]	2,10 [1,36; 3,24]	1,88 [1,30; 2,74] 0,53 [0,37; 0,77]	0,0009
	RMS2	3/46 (6,5)	6/57 (10,5)	0,04 [-0,07; 0,15]	1,69 [0,40; 7,15]	1,61 [0,43; 6,10]	0,4806
Infektion der oberen Atemwege	Gesamtstudienpopulation	52/417 (12,5)	66/417 (15,8)	0,03 [-0,02; 0,08]	1,31 [0,89; 1,95]	1,27 [0,90; 1,77]	0,1692
	RMS1	45/356 (12,6)	52/342 (15,2)	0,03 [-0,03; 0,08]	1,24 [0,81; 1,90]	1,20 [0,83; 1,74]	0,3284
	RMS2	6/46 (13,0)	10/57 (17,5)	0,05 [-0,09; 0,18]	1,42 [0,47; 4,25]	1,35 [0,53; 3,42]	0,5342

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a. rRR: reverses Relatives Risiko (Aufgrund der Erleichterung des Transfers wird das reverse Relative Risiko dargestellt); **Quelle:** (86)

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Metaanalyse OPERA I/II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocreli- zumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p- Wert
Gesamtrate Infek- tionen	Gesamtstudien- population	433/826 (52,4)	482/825 (58,4)	0,06 [0,01; 0,11]	1,28 [1,05; 1,55]	1,12 [1,02; 1,22] 0,90 [0,82; 0,98]	0,0138
	RMS1	356/690 (51,6)	386/687 (56,2)	0,05 [-0,01; 0,10]	1,20 [0,97; 1,49]	1,09 [0,99; 1,20]	0,0825
	RMS2	60/105 (57,1)	77/110 (70,0)	0,13 [0,00; 0,26]	1,76 [1,00; 3,10]	1,23 [1,00; 1,52] 0,81 [0,66; 1,00]	0,0473
Schwerwiegende Infektionen	Gesamtstudien- population	24/826 (2,9)	11/825 (1,3)	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,45 [0,22; 0,93]	0,46 [0,23; 0,93]	0,0308
	RMS1	18/690 (2,6)	7/687 (1,0)	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,38 [0,16; 0,93]	0,39 [0,16; 0,93]	0,0336
	RMS2	3/105 (2,9)	2/110 (1,8)	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,64 [0,10; 3,96]	0,65 [0,11; 3,83]	0,6349
Nasopharyngitis	Gesamtstudien- population	84/826 (10,2)	122/825 (14,8)	0,04 [0,01; 0,07]	1,53 [1,14; 2,07]	1,46 [1,13; 1,90] 0,68 [0,53; 0,89]	0,0041
	RMS1	74/690 (10,7)	104/687 (15,1)	0,04 [0,00; 0,07]	1,50 [1,09; 2,06]	1,43 [1,08; 1,89] 0,70 [0,53; 0,92]	0,0117
	RMS2	9/105 (8,6)	11/110 (10,0)	0,02 [-0,06; 0,10]	1,20 [0,47; 3,03]	1,18 [0,51; 2,73]	0,7047
Infektion der oberen Atemwege	Gesamtstudien- population	87/826 (10,5)	125/825 (15,2)	0,05 [0,02; 0,08]	1,52 [1,13; 2,03]	1,44 [1,11; 1,85] 0,70 [0,54; 0,90]	0,0056
	RMS1	71/690 (10,3)	98/687 (14,3)	0,04 [0,01; 0,08]	1,46 [1,05; 2,02]	1,39 [1,04; 1,85] 0,72 [0,54; 0,96]	0,0245
	RMS2	13/105 (12,4)	20/110 (18,2)	0,06 [-0,04; 0,15]	1,57 [0,74; 3,36]	1,47 [0,77; 2,81]	0,2436

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a. Um den Bewertern den Transfer zu ermöglichen, wird zusätzlich noch das reverse Relative Risiken dargestellt.

Quelle: (86)

Bei über der Hälfte der Patienten in jedem Studienarm trat eine Infektion auf (Ocrelizumab: 58,4 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 52,4 %). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab (RR: 1,12; 95 % KI: [1,02; 1,22]; p=0,0138). Infektionen traten in beiden Studienarmen v.a. nach der ersten Dosis auf; die Inzidenz sank mit jeder weiteren Dosis (70).

Die häufigsten Infektionen (Inzidenz ≥ 10 %) in beiden Studienarmen umfassten Nasopharyngitis (Ocrelizumab: 14,8 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 10,2 %), Infektionen der oberen Atemwege (Ocrelizumab: 15,2 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 10,5 %) sowie Erkrankungen der Harnwege (Ocrelizumab: 11,6 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 12,1 %) (70).

Die Imbalance bei Infektionen zuungunsten von Ocrelizumab lässt sich v.a. durch das Auftreten leichter, gut behandelbarer Infektionen begründen: Nasopharyngitis (RR: 1,46; 95 % KI: [1,13; 1,90]; $p=0,0041$) und Infektionen der oberen Atemwege (RR: 1,44; 95 % KI: [1,11; 1,85]; $p=0,0056$). Diese Infektionen waren fast ausschließlich vom Schweregrad 1 oder 2 (Nasopharyngitis: Ocrelizumab: 99,5 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 98,3 %; Infektionen der oberen Atemwege: Ocrelizumab: 98,4 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 99,2 %) (86).

Generell ließ sich die überwiegende Mehrzahl aller dokumentierten Infektionen den Schweregraden 1 oder 2 zuordnen (Ocrelizumab: 97,5 % versus IFN beta-1a: 95,9 %) (86). Schwere Infektionen (Grad ≥ 3) traten selten auf und sind in beiden Studienarmen komplett im Studienverlauf abgeklungen (86). In keinem der beiden Behandlungsarme wurde eine Infektion Grad 5 dokumentiert.

Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war 1,3 % während der Ocrelizumab-Therapie im Vergleich mit 2,9 % während der IFN beta-1a-Therapie. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocrelizumab (RR: 0,46; 95 % KI: [0,23; 0,93]; $p=0,0308$). Keine bestimmte schwerwiegende Infektion (auf PT-Ebene) führte zu diesem Unterschied. Nahezu alle schwerwiegenden Infektionen waren mit einer Hospitalisierung oder verlängerten Hospitalisierung verbunden; alle SUE Infektionen waren gut therapierbar und reversibel (86).

Herpes Infektionen können als opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten vermehrt auftreten (2). Daher werden Informationen dazu an dieser Stelle ergänzend dargestellt. Im Verlauf beider Zulassungsstudien für RMS wurden bei 6,1 % der Patienten während der Ocrelizumab-Therapie im Vergleich mit 3,6 % der Patienten während der IFN beta-1a-Therapie Herpes Infektionen dokumentiert (70). Die häufigsten waren orale Herpes Infektionen (Ocrelizumab-Arm: 2,9 % im Vergleich mit IFN beta-1a-Arm: 2,1 %). Herpes zoster Infektionen traten bei 2,1 % der Patienten im Ocrelizumab-Arm und bei 1,0 % der Patienten im IFN beta-1a-Arm auf (70). Jegliche oralen Herpes und Herpes zoster Infektionen waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Eine Herpes Infektion wurde als schwerwiegend klassifiziert (70). Dies war eine Herpes simplex Infektion im Ocrelizumab-Arm vom Schweregrad 3, die erfolgreich behandelt wurde und reversibel war. Diese Ergebnisse zeigen: Herpes Infektionen stellen für die Therapie mit Ocrelizumab kein Therapierisiko dar.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), die durch das zur Gattung der Polyomaviren gehörende JC-Virus verursacht wird und die bei kontinuierlich abwehrgeschwächten Patienten auftreten kann. Die PML ist nach dem RMP von Ocrelizumab ein identifiziertes Therapierisiko einer kontinuierlichen CD20-Inhibition. Bislang ist weltweit ein einziger PML-Fall, eine carry-over PML von einem zuvor mit Natalizumab behandelten Patienten aufgetreten. Bei diesem Patienten bestanden Symptome, die auch bereits vor dem Wechsel auf die Ocrelizumab Therapie von einer PML stammen konnten. Der klinische Nachweis der PML wurde gestellt, nachdem die

Ocrelizumab-Therapie bereits begonnen wurde. Aus diesem Grund wurde diese PML nach dem konservativen Vorgehen der Arzneimittelsicherheit als erster PML Fall von Ocrelizumab dokumentiert. In den USA ist nach Markteinführung von Ocrelizumab kein PML-Fall aufgetreten. Das Risiko ist in der qualitätsgesicherten Anwendung und in den Hinweisen der Fachinformation adressiert (siehe M3B Kapitel 3.4) (2, 88).

Für Patienten stellen Infektionen besonders relevante UE dar, wenn sie vom Schweregrad ≥ 3 sind oder als schwerwiegend klassifiziert werden und als solche einen Krankenhausaufenthalt bedingen. Auch wenn die generelle Infektionsrate im Ocrelizumab-Arm statistisch signifikant höher als im IFN beta-1a-Arm war, waren die Infektionen fast ausschließlich von leichtem bis moderatem Ausmaß. Die Anzahl an schweren Infektionen war in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen war im Ocrelizumab-Arm signifikant niedriger als im IFN beta-1a-Arm. Vor diesem Hintergrund lässt sich für die Ocrelizumab-Therapie kein erhöhtes Risikoprofil für den Endpunkt Infektionen ableiten.

Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Durch den Einfluss auf die Immunkontrolle, der mit einer selektiven B-Zell-Depletion bei Langzeittherapie einhergeht, werden maligne Neoplasien auch für Ocrelizumab, wie für alle immunmodulatorisch wirksamen Substanzen, als potenzielles Risiko im RMP genannt (88). Malignome und Prä-Malignome werden im Studienprotokoll als UE von speziellem Interesse definiert (70).

Darüber hinaus ist bekannt, dass die Inzidenz von Suizidgedanken bei Patienten mit MS unter IFN beta-1a-Behandlung steigt; der Suizidversuch wird gemäß Fachinformation als „gelegentliche Nebenwirkung“ (Inzidenz: 0,1 % - 1 %) für IFN beta-1a aufgeführt (87). Aus diesem Grund wurden in OPERA I und OPERA II Ereignisse, die in die Columbia-Suicide Severity Rating Scale einzuordnen sind, als UE von speziellem Interesse definiert.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA I

OPERA I	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Malignome und Prä-Malignome	Gesamtstudienpopulation	1/409 (0,2)	5/408 (1,2)	0,01 [0,00; 0,02]	5,06 [0,59; 43,52]	5,01 [0,59; 42,71]	0,1404
	RMS1	1/334 (0,3)	4/345 (1,2)	0,01 [0,00; 0,02]	3,91 [0,43; 35,13]	3,87 [0,44; 34,47]	0,2248
	RMS2	0/59 (0,0)	1/53 (1,9)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
Malignome	Gesamtstudienpopulation	1/409 (0,2)	3/408 (0,7)	0,00 [0,00; 0,01]	3,02 [0,31; 29,18]	3,01 [0,31; 28,79]	0,3394
	RMS1	1/334 (0,3)	3/345 (0,9)	0,01 [-0,01; 0,02]	2,92 [0,30; 28,22]	2,90 [0,30; 27,78]	0,3548
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Prä-Malignome	Gesamtstudienpopulation	0/409 (0,0)	2/408 (0,5)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
	RMS1	0/334 (0,0)	1/345 (0,3)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
	RMS2	0/59 (0,0)	1/53 (1,9)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
Suizidgedanken	Gesamtstudienpopulation	24/402 (6,0)	20/400 (5,0)	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,83 [0,45; 1,53]	0,84 [0,47; 1,49]	0,5470
	RMS1	20/329 (6,1)	18/339 (5,3)	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,87 [0,45; 1,67]	0,87 [0,47; 1,62]	0,6681
	RMS2	3/58 (5,2)	2/52 (3,8)	-0,01 [-0,09; 0,06]	0,73 [0,12; 4,57]	0,74 [0,13; 4,28]	0,7400
Suizidales Verhalten	Gesamtstudienpopulation	3/402 (0,7)	4/400 (1,0)	0,00 [-0,01; 0,02]	1,35 [0,30; 6,07]	1,34 [0,30; 5,94]	0,7007
	RMS1	3/329 (0,9)	3/339 (0,9)	0,00 [-0,01; 0,01]	0,97 [0,19; 4,84]	0,97 [0,20; 4,77]	0,9706
	RMS2	0/58 (0,0)	1/52 (1,9)	n.b. [-0,23; 0,31]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	Gesamtstudienpopulation	4/402 (1,0)	3/400 (0,8)	n.b. [-0,02; 0,03]	0,77 [0,17; 3,47]	0,76 [0,17; 3,38]	0,7234
	RMS1	4/329 (1,2)	2/339 (0,6)	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,48 [0,09; 2,65]	0,49 [0,09; 2,63]	0,4019
	RMS2	0/58 (0,0)	1/52 (1,9)	n.b. [-0,23; 0,31]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a. **Quelle:(86)**

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab - OPERA II

OPERA II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Malignome und Prä-Malignome	Gesamtstudienpopulation	1/417 (0,2)	4/417 (1,0)	0,01 [0,00; 0,02]	4,03 [0,45; 36,20]	4,00 [0,45; 35,64]	0,2141
	RMS1	1/356 (0,3)	4/342 (1,2)	0,01 [0,00; 0,02]	4,20 [0,47; 37,78]	4,16 [0,47; 37,07]	0,2010
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Malignome	Gesamtstudienpopulation	1/417 (0,2)	1/417 (0,2)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,00 [0,06; 16,04]	1,00 [0,06; 15,93]	1,0000
	RMS1	1/356 (0,3)	1/342 (0,3)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,04 [0,06; 16,71]	1,04 [0,07; 16,58]	0,9773
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Prä-Malignome	Gesamtstudienpopulation	0/417 (0,0)	3/417 (0,7)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
	RMS1	0/356 (0,0)	3/342 (0,9)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Suizidgedanken	Gesamtstudienpopulation	26/405 (6,4)	29/405 (7,2)	0,01 [-0,03; 0,04]	1,12 [0,65; 1,95]	1,12 [0,67; 1,86]	0,6754
	RMS1	24/346 (6,9)	26/330 (7,9)	0,01 [-0,03; 0,05]	1,15 [0,64; 2,04]	1,14 [0,67; 1,94]	0,6400
	RMS2	1/44 (2,3)	3/57 (5,3)	0,03 [-0,04; 0,10]	2,39 [0,24; 23,79]	2,32 [0,25; 21,51]	0,4602
Suizidales Verhalten	Gesamtstudienpopulation	4/405 (1,0)	4/405 (1,0)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,00 [0,25; 4,03]	1,00 [0,25; 3,97]	1,0000
	RMS1	3/346 (0,9)	4/330 (1,2)	0,00 [-0,01; 0,02]	1,40 [0,31; 6,32]	1,40 [0,32; 6,20]	0,6593
	RMS2	1/44 (2,3)	0/57 (0,0)	n.b. [-0,32; 0,23]	< 0,01 [0,00; NE]	< 0,01 [0,00; NE]	1,0000
Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	Gesamtstudienpopulation	4/405 (1,0)	3/405 (0,7)	0,00 [-0,02; 0,01]	0,75 [0,17; 3,36]	0,75 [0,17; 3,33]	0,7052
	RMS1	4/346 (1,2)	3/330 (0,9)	0,00 [-0,02; 0,01]	0,78 [0,17; 3,53]	0,79 [0,18; 3,49]	0,7518
	RMS2	0/44 (0,0)	0/57 (0,0)	;	;	;	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (86)

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab - IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Metaanalyse OPERA I/II	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
		IFN beta-1a	Ocreli- zumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Malignome und Prä-Malignome	Gesamtstudien- population	2/826 (0,2)	9/825 (1,1)	0,01 [0,00; 0,02]	4,55 [0,98; 21,10]	4,51 [0,98; 20,79]	0,0536
	RMS1	2/690 (0,3)	8/687 (1,2)	0,01 [0,00; 0,02]	4,05 [0,86; 19,16]	4,02 [0,86; 18,85]	0,0779
	RMS2	0/105 (0,0)	1/110 (0,9)	n.b. [-0,20; 0,23]	NE [NE; NE]	n.b. [NE; NE]	NE
Malignome	Gesamtstudien- population	2/826 (0,2)	4/825 (0,5)	0,00 [0,00; 0,01]	2,01 [0,37; 11,00]	2,00 [0,37; 10,91]	0,4212
	RMS1	2/690 (0,3)	4/687 (0,6)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,99 [0,36; 10,91]	1,99 [0,36; 10,80]	0,4275
	RMS2	0	0	NE	NE	NE	NE
Prä-Malignome	Gesamtstudien- population	0/826 (0,0)	5/825 (0,6)	n.b. [-0,04; 0,10]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
	RMS1	0/690 (0,0)	4/687 (0,6)	n.b. [-0,05; 0,10]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
	RMS2	0/105 (0,0)	1/110 (0,9)	n.b. [-0,20; 0,23]	NE [NE; NE]	n.b. [NE; NE]	NE
Suizidgedanken	Gesamtstudien- population	50/807 (6,2)	49/805 (6,1)	0,00 [-0,03; 0,02]	0,98 [0,65; 1,47]	0,98 [0,67; 1,44]	0,9304
	RMS1	44/675 (6,5)	44/669 (6,6)	0,00 [-0,03; 0,03]	1,02 [0,66; 1,56]	1,02 [0,68; 1,52]	0,9414
	RMS2	4/102 (3,9)	5/109 (4,6)	0,01 [-0,05; 0,07]	1,20 [0,31; 4,61]	1,18 [0,33; 4,30]	0,7977
Suizidales Verhal- ten	Gesamtstudien- population	7/807 (0,9)	8/805 (1,0)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,15 [0,41; 3,18]	1,15 [0,42; 3,14]	0,7921
	RMS1	6/675 (0,9)	7/669 (1,0)	0,00 [-0,01; 0,01]	1,18 [0,40; 3,54]	1,18 [0,40; 3,50]	0,7643
	RMS2	1/102 (1,0)	1/109 (0,9)	0,01 [-0,17; 0,19]	0,93 [0,06; 15,20]	0,93 [0,06; 14,84]	0,9572
Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	Gesamtstudien- population	8/807 (1,0)	6/805 (0,7)	0,00 [-0,01; 0,01]	0,75 [0,26; 2,17]	0,75 [0,26; 2,16]	0,5959
	RMS1	8/675 (1,2)	5/669 (0,7)	0,00 [-0,01; 0,01]	0,63 [0,20; 1,93]	0,63 [0,21; 1,92]	0,4193
	RMS2	0/102 (0,0)	1/109 (0,9)	n.b. [-0,20; 0,24]	NE [NE; NE]	n.b. [NE; NE]	NE

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a; **Quelle:** (86)

Unter Therapie mit Ocrelizumab wurde bei 1,1 % der Patienten ein Malignom oder Prä-Malignom diagnostiziert. Dem steht eine Inzidenz von 0,2 % unter IFN beta-1a-Therapie entgegen. Dies ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Der numerische Unterschied wird v.a. durch das Auftreten von Prä-

Malignomen bedingt: Ocrelizumab: 0,6 % im Vergleich mit Interferon beta-1a: 0 %. Die Inzidenz für Malignome lag im Ocrelizumab-Arm bei 0,5 % im Vergleich mit 0,2 % im IFN beta-1a-Arm. Bis auf drei UE im Ocrelizumab-Arm wurden alle Malignome und Prä-Malignome im Studienverlauf erfolgreich behandelt. Keines der Malignome oder Prä-Malignome war vom Schweregrad 5 (86).

Die Gesamt-Inzidenzrate pro Patient für maligne Erkrankungen unter Ocrelizumab bei MS (RMS und PPMS insgesamt) ist 0,42 pro 100 Patientenjahre (95 % KI: [0,26; 0,66]) im Vergleich mit 0,19 pro 100 Patientenjahre (95 % KI: [0,05; 0,50]) für die Kontrolltherapie (IFN/Placebo).

In der Ocrelizumab-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe (IFN/Placebo) ein numerisches Ungleichgewicht von malignen Tumorerkrankungen erkennbar. Dennoch liegt für Ocrelizumab zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz für ein generell erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen vor:

- Das numerische Ungleichgewicht entstand im Verlauf des Studienprogramms. In weiteren Beobachtungen im Rahmen engmaschiger Pharmakovigilanz-Aktivitäten veränderte sich dieses Ungleichgewicht nicht weiter zuungunsten von Ocrelizumab.
- Das Ungleichgewicht maligner Erkrankungen in den klinischen Studien im Anwendungsgebiet MS entstand überwiegend durch das Auftreten von Mammakarzinomen in der Ocrelizumab-Gruppe (n = 7). In der Vergleichsgruppe sind keine Fälle von Brustkrebs aufgetreten; im Vergleich zu anderen klinischen MS Studien ist dies unerwartet niedrig (89).
- Es wurde kein Unterschied zum Auftreten maligner Erkrankungen bei Patienten beobachtet, die Ocrelizumab im Rahmen klinischer Studien im Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis erhielten.
- Gemäß den dänischen und kanadischen (British Columbia) MS Registern liegen die Punktschätzer und Konfidenzintervalle der Inzidenzraten von malignen Erkrankungen und vom Mammakarzinom während der Ocrelizumab-Therapie im Bereich epidemiologischer Basisdaten für MS (89).

Vor diesem Hintergrund und in Übereinstimmung mit der Einschätzung durch die Zulassungsbehörden beeinträchtigen die Ergebnisse des Endpunkts maligne Erkrankungen das Sicherheitsprofil von Ocrelizumab nicht.

Die Analysen der UE Suizidgedanken (Ocrelizumab: 6,1 % im Vergleich mit IFN beta-1A: 6,2 %), suizidales Verhalten (Ocrelizumab: 1,0 % im Vergleich mit IFN beta-1A: 0,9 %) und Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht (Ocrelizumab: 0,7 % im Vergleich mit IFN beta-1A: 1,0 %) ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

In keinem der weiteren UE von speziellem Interesse bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen; d.h. das Sicherheitsprofil von Ocrelizumab ist im Hinblick auf diese Selected Adverse Events mit demjenigen von IFN beta-1a vergleichbar.

4.3.1.3.1.8 Mortalität

Neben den im Kapitel 4.3.1.3.1.7 beschriebenen Grad 5 UE traten keine weiteren durch den Krankheitsverlauf bedingten Todesfälle in den Studien OPERA I und OPERA II auf.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtstudienpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Subgruppen-Kategorien befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5 und im Referenzdokument Subgruppenanalysen (56). Die in diesem Abschnitt dargestellten Analysen ergeben keine Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests, als aufgrund der multiplen Testsituation als zufällig erwartet waren. Daher ist weder aus methodischer noch medizinischer Sicht eine gesonderte Betrachtung einzelner Subgruppen-Kategorien angezeigt.

Im Sinne der vollständigen Darstellung wird im Folgenden auf die Subgruppen eingegangen für die zwar keine überzufällige Häufung vorlag, deren Interaktionstests jedoch eine Effektmodifikation andeuten.

Alter

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Krankheitsschübe“ für „Jährliche Schubrate“ zum Endpunkt Verträglichkeit für „Patienten mit SUE“, „Grippeähnliche Symptome“, „Schwerwiegende Infektionen“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Dies entspricht der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

Körpergewicht

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ „Zeit bis CDP-24“ und zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für „Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Körpergewicht“. Dies entspricht der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

BMI

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ für „Zeit bis CDP-24“ und zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für „Anteil mit SF-36-PCS-Progression“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal BMI. Dies entspricht der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

Geschlecht

In dem Endpunkt „Verträglichkeit“ für „Infusionsbedingte Reaktionen“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dies entspricht weniger als der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

EDSS als Maß der Krankheitsschwere

In dem Endpunkt „Verträglichkeit“ für „Patienten mit UE Grad ≥ 3 “ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS als Maß der Krankheitsschwere. Dies entspricht weniger als der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

Geografische Region

In dem Endpunkt „Verträglichkeit“ für „Infusionsbedingte Reaktionen“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geografische Region. Dies entspricht weniger als der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

Gd-anreichernde T1-Läsionen

In dem Endpunkt „Krankheitsschübe“ für „Jährliche Schubrate“ kam es zu einer Effektmodifikation durch das Merkmal Gd-anreichernde T1-Läsionen. Dies entspricht weniger als der Anzahl an rein zufälligen Interaktionen (siehe Kapitel 4.2.5.5).

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen - RCT – Detailanalyse für Subgruppen mit p-Wert des Interaktionstests < 0,05 und > 10 Patienten bzw. 10 Ereignissen in TTE-Analysen auf Basis der IPD-Metaanalyse OPERA I/II

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	N//Rate [95 % KI]		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a			p-Wert des Interaktionstests
			IFN beta-1a	Ocrelizumab	Rate Ratio [95 % KI]	p-Wert		
Jährliche Schubrate	Alter	< 40 Jahre	484//0,28 [0,24; 0,33]	496//0,12 [0,10; 0,15]	0,44 [0,33; 0,58]	< 0,0001	0,0201	
		≥ 40 Jahre	345//0,22 [0,18; 0,27]	331//0,16 [0,13; 0,20]	0,73 [0,53; 0,99]	0,0430		
	Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen	0	495//0,21 [0,17; 0,25]	485//0,15 [0,12; 0,18]	0,73 [0,56; 0,96]	0,0246	0,0020	
		> 0	327//0,33 [0,27; 0,40]	333//0,12 [0,10; 0,16]	0,38 [0,27; 0,52]	< 0,0001		
		Fehlende Angaben	7//0,00 [0,00; NE]	9//< 0,001 [0,00; NE]	n.b. [0,00; NE]	-		
Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	n/N [95 % KI]		Hazard Ratio [95 % KI]	p-Wert	p-Wert des Interaktionstests	
Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)	Körpergewicht	< 75 kg	53/435 (12,2)	20/450 (4,4)	0,33 [0,20; 0,56]	< 0,0001	0,0014	
		≥ 75 kg	34/387 (8,8)	36/370 (9,7)	1,03 [0,64; 1,65]	0,9053		
		Fehlende Angaben	/7 ()	1/7 (14,3)	n.b. [0,00; NE]	0,3173		
	BMI	Fehlende Angaben	/7 ()	1/9 (11,1)	>999,99 [0,00; NE]	0,4795	0,0112	
		< 25	47/413 (11,4)	18/406 (4,4)	0,35 [0,21; 0,61]	<.0001		
		≥ 25	40/409 (9,8)	38/412 (9,2)	0,87 [0,56; 1,35]	0,5280		
Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	n/N [95 % KI]		ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert des Interaktionstests
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)	Körpergewicht	< 75 kg	76/311 (24,4)	52/349 (14,9)	-0,10 [-0,16; -0,03]	0,54 [0,37; 0,80]	0,61 [0,44; 0,84]	0,0095
		≥ 75 kg	52/271 (19,2)	62/292 (21,2)	0,02 [-0,05; 0,09]	1,15 [0,76; 1,74]	1,13 [0,81; 1,57]	
		Fehlende Angaben	0/3 (0,0)	1/5 (20,0)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	n.b. [NE; NE]	
	BMI	< 25	71/298 (23,8)	48/318 (15,1)	-0,09 [-0,15; -0,02]	0,57 [0,38; 0,86]	0,63 [0,46; 0,88]	0,0379
		≥ 25	57/284 (20,1)	66/322 (20,5)	0,00 [-0,06; 0,07]	1,04 [0,70; 1,55]	1,04 [0,75; 1,42]	
		Fehlende Angaben	0/3 (0,0)	1/6 (16,7)	n.b. [NE; NE]	NE [NE; NE]	n.b. [NE; NE]	

Patienten mit UE Grad ≥ 3 (ohne Krankheitsschübe)	EDSS als Maß der Krankheits-schwere	< 4,0	98/625 (15,7)	84/628 (13,4)	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,83 [0,60; 1,13]	0,85 [0,65; 1,12]	0,0271
		$\geq 4,0$	20/201 (10,0)	32/197 (16,2)	0,06 [0,00; 0,13]	1,75 [0,96; 3,18]	1,62 [0,96; 2,74]	
Patienten mit SUE (ohne Krankheitsschübe)	Alter	< 40 Jahre	39/481 (8,1)	21/495 (4,2)	-0,04 [-0,07; - 0,01]	0,50 [0,29; 0,87]	0,52 [0,31; 0,87]	0,0091
		≥ 40 Jahre	29/345 (8,4)	36/330 (10,9)	0,03 [-0,02; 0,07]	1,34 [0,80; 2,24]	1,30 [0,82; 2,07]	
Infusionsbedingte Reaktion	Geografische Region	USA	37/218 (17,0)	87/216 (40,3)	0,23 [0,15; 0,31]	3,30 [2,11; 5,16]	2,38 [1,70; 3,32]	0,0048
		Rest der Welt	43/608 (7,1)	196/609 (32,2)	0,25 [0,20; 0,29]	6,38 [4,47; 9,10]	4,52 [3,32; 6,16]	
Grippeähnliche Symptome	Alter	< 40 Jahre	106/481 (22,0)	17/495 (3,4)	-0,19 [-0,23; - 0,15]	0,13 [0,07; 0,21]	0,16 [0,09; 0,26]	0,0464
		≥ 40 Jahre	71/345 (20,6)	21/330 (6,4)	-0,14 [-0,19; - 0,09]	0,26 [0,16; 0,44]	0,31 [0,20; 0,49]	
Schwerwiegende Infektionen	Alter	< 40 Jahre	16/481 (3,3)	3/495 (0,6)	-0,03 [-0,04; - 0,01]	0,18 [0,05; 0,61]	0,18 [0,05; 0,62]	0,0205
		≥ 40 Jahre	8/345 (2,3)	8/330 (2,4)	0,00 [-0,02; 0,02]	1,05 [0,39; 2,83]	1,05 [0,40; 2,76]	
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; Quelle: (56)(56)								

Fazit

Nach statistischer Beurteilung können die statistisch signifikanten Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig eingestuft werden (siehe Kapitel 4.2.5.5). Keine Subgruppe weist konsistent über verschiedene Endpunkte hinweg eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität und/oder Verträglichkeit auf.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Tabelle 4-165: Zusammenfassung für Krankheitsschübe

Krankheitsschübe		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Hauptanalyse – „Jährliche Schubrate“			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,54 [0,40; 0,72]	< 0,0001
	RMS1	0,55 [0,40; 0,77]	0,0004
	RMS2	0,42 [0,20; 0,86]	0,0161
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,53 [0,40; 0,71]	< 0,0001
	RMS1	0,60 [0,44; 0,82]	0,0013
	RMS2	0,26 [0,09; 0,74]	0,0109
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,54 [0,44; 0,66]	< 0,0001
	RMS1	0,58 [0,46; 0,73]	< 0,0001
	RMS2	0,36 [0,20; 0,65]	0,0007

Tabelle 4-166: Zusammenfassung für Fortschreiten der Behinderung

Fortschreiten der Behinderung		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Hauptanalyse – Zeit bis CDP-24			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,57 [0,34; 0,95]	0,0278
	RMS1	0,63 [0,35; 1,11]	0,1042
	RMS2	0,38 [0,10; 1,45]	0,1435
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,63 [0,40; 0,98]	0,0370
	RMS1	0,65 [0,40; 1,07]	0,0885
	RMS2	0,72 [0,23; 2,23]	0,5678
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,60 [0,43; 0,84]	0,0025
	RMS1	0,64 [0,44; 0,93]	0,0187
	RMS2	0,54 [0,23; 1,27]	0,1537

Tabelle 4-167: Zusammenfassung für Fatigue

Fatigue		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		Relatives Risiko [95%-KI]	p-Wert
Hauptanalyse – Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,80 [0,39; 1,64]	0,5362
	RMS1	0,69 [0,32; 1,50]	0,3505
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,68 [0,36; 1,28]	0,2299
	RMS1	0,76 [0,37; 1,54]	0,4459
	RMS2	0,71 [0,16; 3,26]	0,6614
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,73 [0,45; 1,17]	0,1853
	RMS1	0,73 [0,43; 1,23]	0,2322
	RMS2	1,25 [0,31; 5,06]	0,7532

Tabelle 4-168: Zusammenfassung für Depression

Depression		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		MWD (SE) [95 % KI]	p-Wert
Hauptanalyse – Veränderung CES-D-Skala			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	-0,11 (0,71) [-1,51; 1,28]	0,8739
	RMS1	-0,15 (0,79) [-1,70; 1,39]	0,8450
	RMS2	0,38 (1,82) [-3,25; 4,00]	0,8365
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	-1,27 (0,70) [-2,65; 0,11]	0,0710
	RMS1	-0,67 (0,76) [-2,17; 0,83]	0,3833
	RMS2	-3,50 (1,91) (-7,32; 0,31)	0,0714
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	-0,68 (0,50) [-1,66; 0,30]	0,1749
	RMS1	-0,40 (0,55) [-1,47; 0,68]	0,4667
	RMS2	-1,54 (1,30) [-4,11; 1,02]	0,2371
Die Ergebnisse beziehen sich auf die Veränderungen vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 96; Im CES-D bedeutet eine negative Veränderungen zum Studienende eine Verbesserung der Depressions-Symptomatik			

Tabelle 4-169: Zusammenfassung für Gesundheitszustand

Gesundheitszustand		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		Relatives Risiko [95%-KI]	p-Wert
Hauptanalyse – Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,96 [0,72; 1,28]	0,7890
	RMS1	0,81 [0,59; 1,11]	0,1936
	RMS2	2,53 [1,13; 5,65]	0,0236
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,75 [0,55; 1,01]	0,0603
	RMS1	0,78 [0,56; 1,08]	0,1333
	RMS2	0,40 [0,13; 1,23]	0,1096
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,85 [0,69; 1,05]	0,1279
	RMS1	0,79 [0,63; 1,00]	0,0456
	RMS2	1,28 [0,68; 2,41]	0,4381

Tabelle 4-170: Zusammenfassung für körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		RR [95%-KI]	p-Wert
Hauptanalyse - Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,90 [0,67; 1,22]	0,5074
	RMS1	0,80 [0,58; 1,11]	0,1855
	RMS2	1,91 [0,75; 4,82]	0,1725
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,72 [0,52; 1,00]	0,0493
	RMS1	0,75 [0,52; 1,09]	0,1275
	RMS2	0,59 [0,22; 1,60]	0,2987
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,81 [0,65; 1,01]	0,0632
	RMS1	0,78 [0,61; 0,99]	0,0443
	RMS2	1,15 [0,58; 2,29]	0,6884

Tabelle 4-171: Zusammenfassung für mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		RR [95%-KI]	p-Wert
Hauptanalyse - Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,95 [0,70; 1,28]	0,7272
	RMS1	0,93 [0,67; 1,28]	0,6507
	RMS2	0,86 [0,37; 1,99]	0,7259
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,95 [0,71; 1,27]	0,7173
	RMS1	1,02 [0,74; 1,39]	0,9174
	RMS2	0,61 [0,26; 1,46]	0,2676
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,95 [0,77; 1,17]	0,6158
	RMS1	0,97 [0,78; 1,22]	0,8149
	RMS2	0,72 [0,39; 1,33]	0,2914

Tabelle 4-172: Zusammenfassung für Verträglichkeit

Verträglichkeit		Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta-1a	
		RR [95%-KI]	p-Wert
Generelle Verträglichkeit			
Hauptanalyse - Patienten mit unerwünschten Ereignissen			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,99 [0,93; 1,06]	0,7777
	RMS1	0,96 [0,89; 1,04]	0,3064
	RMS2	1,14 [0,98; 1,31]	0,0825
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,01 [0,95; 1,07]	0,7649
	RMS1	1,01 [0,95; 1,07]	0,8245
	RMS2	1,06 [0,90; 1,25]	0,4741
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	1,00 [0,96; 1,04]	0,9570
	RMS1	0,99 [0,94; 1,04]	0,6469
	RMS2	1,11 [0,99; 1,23]	0,0743
Hauptanalyse - Patienten mit UE Grad ≥ 3			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,86 [0,60; 1,23]	0,4132
	RMS1	0,90 [0,60; 1,35]	0,6109
	RMS2	0,91 [0,41; 2,03]	0,8187
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,10 [0,80; 1,51]	0,5646
	RMS1	1,12 [0,80; 1,57]	0,5196
	RMS2	1,41 [0,44; 4,53]	0,5615
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,99 [0,78; 1,25]	0,9058
	RMS1	1,02 [0,79; 1,33]	0,8689
	RMS2	1,05 [0,55; 2,01]	0,8799
Hauptanalyse - Patienten mit UE Grad 3			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,80 [0,55; 1,16]	0,2406
	RMS1	0,82 [0,53; 1,27]	0,3762
	RMS2	0,91 [0,41; 2,03]	0,8187
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,15 [0,82; 1,61]	0,4239
	RMS1	1,19 [0,83; 1,71]	0,3340
	RMS2	1,61 [0,43; 6,10]	0,4806
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,98 [0,76; 1,25]	0,8452
	RMS1	1,03 [0,78; 1,35]	0,8579
	RMS2	1,07 [0,55; 2,09]	0,8501
Hauptanalyse - Patienten mit UE Grad 4			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	3,01 [0,61; 14,81]	0,1759
	RMS1	2,90 [0,59; 14,29]	0,1896
	RMS2	NE	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,67 [0,19; 2,35]	0,5275
	RMS1	0,52 [0,13; 2,06]	0,3530

	RMS2	NE	NE
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	1,25 [0,50; 3,15]	0,6357
	RMS1	1,13 [0,44; 2,92]	0,7984
	RMS2	NE	NE
Hauptanalyse - Patienten mit UE Grad 5			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
	RMS1	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
	RMS2	NE	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,00 [0,06; 15,93]	1,0000
	RMS1	NE	NE
	RMS2	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,50 [0,05; 5,51]	0,5718
	RMS1	n.b. [NE; NE]	NE
	RMS2	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783
Hauptanalyse - Patienten mit SUE			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,97 [0,59; 1,60]	0,8984
	RMS1	1,01 [0,58; 1,78]	0,9666
	RMS2	0,74 [0,22; 2,49]	0,6289
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,74 [0,47; 1,18]	0,2078
	RMS1	0,81 [0,48; 1,34]	0,4086
	RMS2	0,81 [0,21; 3,05]	0,7521
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,84 [0,60; 1,18]	0,3076
	RMS1	0,89 [0,61; 1,30]	0,5566
	RMS2	0,77 [0,32; 1,88]	0,5677
Hauptanalyse - Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,52 [0,27; 1,00]	0,0516
	RMS1	0,48 [0,23; 1,02]	0,0560
	RMS2	0,56 [0,11; 2,92]	0,4881
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,64 [0,35; 1,18]	0,1534
	RMS1	0,68 [0,36; 1,28]	0,2307
	RMS2	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,58 [0,37; 0,91]	0,0172
	RMS1	0,59 [0,36; 0,95]	0,0298
	RMS2	0,61 [0,15; 2,50]	0,4955

Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse			
Hauptanalyse - Infusionsbedingte Reaktion			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	4,21 [2,90; 6,12] rRR: 0,24 [0,16; 0,35]	< 0,0001
	RMS1	4,74 [3,00; 7,49] rRR: 0,21 [0,13; 0,33]	< 0,0001
	RMS2	4,27 [1,88; 9,67] rRR: 0,23 [0,10; 0,53]	0,0005
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	3,14 [2,35; 4,19] rRR: 0,32 [0,24; 0,42]	< 0,0001
	RMS1	3,10 [2,27; 4,23] rRR: 0,32 [0,24; 0,44]	< 0,0001
	RMS2	3,55 [1,46; 8,65] rRR: 0,28 [0,12; 0,69]	0,0053
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	3,53 [2,81; 4,44] rRR: 0,28 [0,23; 0,36]	< 0,0001
	RMS1	3,61 [2,79; 4,67] rRR: 0,28 [0,21; 0,36]	< 0,0001
	RMS2	3,94 [2,15; 7,20] rRR: 0,25 [0,14; 0,46]	< 0,0001
Hauptanalyse - Reaktionen an der Injektionsstelle			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	< 0,01 [0,00; NE]	0,9998
	RMS1	< 0,01 [0,00; NE]	0,9998
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,07 [0,02; 0,30]	0,0003
	RMS1	0,08 [0,02; 0,33]	0,0005
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,04 [0,01; 0,18]	< 0,0001
	RMS1	0,05 [0,01; 0,22]	< 0,0001
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
Hauptanalyse - Rötungen an der Injektionsstelle			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	< 0,01 [0,00; NE]	0,9997
	RMS1	< 0,01 [0,00; NE]	0,9997
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,02 [< 0,01; 0,14]	< 0,0001
	RMS1	0,02 [< 0,01; 0,16]	0,0002
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	0,9999
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	< 0,01 [< 0,01; 0,06]	< 0,0001
	RMS1	< 0,01 [< 0,01; 0,07]	< 0,0001
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	0,9998

Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome			
Hauptanalyse - Grippeähnliche Symptome			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,18 [0,10; 0,30]	< 0,0001
	RMS1	0,18 [0,10; 0,32]	< 0,0001
	RMS2	0,16 [0,04; 0,67]	0,0120
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,25 [0,16; 0,39]	< 0,0001
	RMS1	0,27 [0,17; 0,43]	< 0,0001
	RMS2	0,12 [0,01; 0,90]	0,0397
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,22 [0,15; 0,30]	< 0,0001
	RMS1	0,23 [0,16; 0,33]	< 0,0001
	RMS2	0,14 [0,04; 0,46]	0,0012
Hauptanalyse - Kopfschmerzen			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,61 [0,41; 0,92]	0,0194
	RMS1	0,47 [0,29; 0,76]	0,0021
	RMS2	2,00 [0,72; 5,60]	0,1853
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,86 [0,62; 1,18]	0,3405
	RMS1	0,94 [0,67; 1,31]	0,6988
	RMS2	0,61 [0,23; 1,62]	0,3176
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,75 [0,59; 0,97]	0,0270
	RMS1	0,73 [0,56; 0,96]	0,0263
	RMS2	1,09 [0,54; 2,19]	0,8059
Hauptanalyse - Muskelschmerz/ Myalgie			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	1,00 [0,38; 2,65]	0,9961
	RMS1	0,61 [0,20; 1,83]	0,3738
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,44 [0,23; 0,87]	0,0171
	RMS1	0,41 [0,19; 0,87]	0,0199
	RMS2	0,54 [0,09; 3,09]	0,4867
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,57 [0,33; 0,98]	0,0406
	RMS1	0,46 [0,25; 0,85]	0,0141
	RMS2	1,50 [0,37; 6,16]	0,5717

Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen			
Hauptanalyse - Gesamtrate Infektionen			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	1,07 [0,95; 1,21]	0,2749
	RMS1	1,03 [0,89; 1,19]	0,6920
	RMS2	1,32 [1,00; 1,74]	0,0532
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,16 [1,03; 1,31] rRR: 0,86 [0,77; 0,98]	0,0182
	RMS1	1,15 [1,00; 1,32] rRR: 0,87 [0,76; 1,00]	0,0432
	RMS2	1,14 [0,84; 1,54]	0,4118
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	1,12 [1,02; 1,22] rRR: 0,90 [0,82; 0,98]	0,0138
	RMS1	1,09 [0,99; 1,20]	0,0825
	RMS2	1,23 [1,00; 1,52] rRR: 0,81 [0,66; 1,00]	0,0473
Hauptanalyse - Schwerwiegende Infektionen			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,42 [0,15; 1,17]	0,0980
	RMS1	0,32 [0,09; 1,18]	0,0877
	RMS2	0,56 [0,05; 5,96]	0,6282
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,50 [0,19; 1,32]	0,1616
	RMS1	0,46 [0,14; 1,49]	0,1960
	RMS2	0,81 [0,05; 12,55]	0,8783
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,46 [0,23; 0,93]	0,0308
	RMS1	0,39 [0,16; 0,93]	0,0336
	RMS2	0,65 [0,11; 3,83]	0,6349
Hauptanalyse - Nasopharyngitis			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	1,00 [0,67; 1,50]	0,9904
	RMS1	0,97 [0,63; 1,49]	0,8826
	RMS2	0,93 [0,30; 2,86]	0,8962
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,27 [0,91; 1,78]	0,1657
	RMS1	1,88 [1,30; 2,74] rRR: 0,53 [0,37; 0,77]	0,0009
	RMS2	1,61 [0,43; 6,10]	0,4806
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	1,46 [1,13; 1,90] rRR: 0,68 [0,53; 0,89]	0,0041
	RMS1	1,43 [1,08; 1,89] rRR: 0,70 [0,53; 0,92]	0,0117
	RMS2	1,18 [0,51; 2,73]	0,7047
Hauptanalyse - Infektion der oberen Atemwege			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	1,69 [1,14; 2,51] rRR: 0,59 [0,40; 0,88]	0,0092

	RMS1	1,71 [1,08; 2,70] rRR: 0,58 [0,37; 0,92]	0,0209
	RMS2	1,59 [0,65; 3,88]	0,3079
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,27 [0,90; 1,77]	0,1692
	RMS1	1,20 [0,83; 1,74]	0,3284
	RMS2	1,35 [0,53; 3,42]	0,5342
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	1,44 [1,11; 1,85] rRR: 0,70 [0,54; 0,90]	0,0056
	RMS1	1,39 [1,04; 1,85] rRR: 0,72 [0,54; 0,96]	0,0245
	RMS2	1,47 [0,77; 2,81]	0,2436

Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse			
Hauptanalyse - Malignome und Prä-Malignome			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	5,01 [0,59; 42,71]	0,1404
	RMS1	3,87 [0,44; 34,47]	0,2248
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	4,00 [0,45; 35,64]	0,2141
	RMS1	4,16 [0,47; 37,07]	0,2010
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	4,51 [0,98; 20,79]	0,0536
	RMS1	4,02 [0,86; 18,85]	0,0779
	RMS2	n.b. [NE; NE]	NE
Hauptanalyse - Malignome			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	3,01 [0,31; 28,79]	0,3394
	RMS1	2,90 [0,30; 27,78]	0,3548
	RMS2	1,00 [0,06; 15,93]	1,0000
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,04 [0,07; 16,58]	0,9773
	RMS1	1,04 [0,07; 16,58]	0,9773
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	2,00 [0,37; 10,91]	0,4212
	RMS1	1,99 [0,36; 10,80]	0,4275
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
Hauptanalyse - Prä-Malignome			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	NE [NE; NE]	NE
	RMS1	NE [NE; NE]	NE

	RMS2	NE [NE; NE]	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	NE [NE; NE]	NE
	RMS1	NE [NE; NE]	NE
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	NE [NE; NE]	NE
	RMS1	NE [NE; NE]	NE
	RMS2	n.b. [NE; NE]	NE
Hauptanalyse - Suizidgedanken			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,84 [0,47; 1,49]	0,5470
	RMS1	0,87 [0,47; 1,62]	0,6681
	RMS2	0,74 [0,13; 4,28]	0,7400
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,12 [0,67; 1,86]	0,6754
	RMS1	1,14 [0,67; 1,94]	0,6400
	RMS2	2,32 [0,25; 21,51]	0,4602
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,98 [0,67; 1,44]	0,9304
	RMS1	1,02 [0,68; 1,52]	0,9414
	RMS2	1,18 [0,33; 4,30]	0,7977
Hauptanalyse - Suizidales Verhalten			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	1,34 [0,30; 5,94]	0,7007
	RMS1	0,97 [0,20; 4,77]	0,9706
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	1,00 [0,25; 3,97]	1,0000
	RMS1	1,40 [0,32; 6,20]	0,6593
	RMS2	< 0,01 [0,00; NE]	1,0000
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	1,15 [0,42; 3,14]	0,7921
	RMS1	1,18 [0,40; 3,50]	0,7643
	RMS2	0,93 [0,06; 14,84]	0,9572

Hauptanalyse - Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht			
OPERA I	Gesamtstudienpopulation	0,76 [0,17; 3,38]	0,7234
	RMS1	0,49 [0,09; 2,63]	0,4019
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
OPERA II	Gesamtstudienpopulation	0,75 [0,17; 3,33]	0,7052
	RMS1	0,79 [0,18; 3,49]	0,7518
	RMS2	NE [NE; NE]	NE
IPD-Metaanalyse OPERA I/II	Gesamtstudienpopulation	0,75 [0,26; 2,16]	0,5959
	RMS1	0,63 [0,21; 1,92]	0,4193
	RMS2	n.b. [NE; NE]	NE

Zusammenfassung der Endpunkte

Patientenpopulation RMS1

Ocrelizumab zeigt bei Patienten mit RMS1 in der Gesamtstudienpopulation im Vergleich zur ZVT

- eine deutliche Reduktion der Jährlichen Schubrate,
- eine deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung und
- eine bessere Verträglichkeit.

In der Patientenpopulation RMS1 reduziert Ocrelizumab zusätzlich das Risiko einer Verschlechterung von Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Patientenpopulation RMS2

Ocrelizumab zeigt bei Patienten mit RMS2 im Vergleich zur ZVT

- eine deutliche Reduktion der Jährlichen Schubrate und
- eine bessere Verträglichkeit.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-173: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt

4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-178: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-179: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-180: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-181: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt die Anforderung für die Aussagesicherheit eines Belegs.

Die beiden voneinander unabhängig durchgeführten Studien OPERA I und OPERA II erfüllen die Anforderungen des IQWiG.

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien mit identischem Design und einer Studiendauer von jeweils 96 Wochen. Die Verblindung erfolgte in Form eines Doppel-Dummy-Designs mit jeweils kreuzidentischem

Applikationsschema. Geeignete Patienten wurden mittels eines unabhängigen IxRS im Verhältnis 1:1 randomisiert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Auswertung eingingen. Für die Sicherheitsauswertung wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich angewendeten Medikation analysiert. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der Visite in Woche 96 des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten, nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung war, über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich beim Abgleich mit der Publikation zu den Studien bzgl. der dort berichteten Punkte nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für sämtliche Endpunkte mit „niedrig“ bewertet, da OPERA I und OPERA II adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisiert kontrollierte klinische Studien sind. Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind für die MS etabliert, valide und patientenrelevant.

Eine Metaanalyse auf Basis patientenindividueller Daten beider Studien war in den Studienprotokollen und in einem separaten Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für die Einzelstudien vorgesehenen Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte auch für die kombinierten Studiendaten IPD-meta-analytisch durchgeführt.

Die Studienpopulationen von OPERA I und OPERA II sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika und der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapieréalität in Deutschland übertragbar. Zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe 4.3.1.2.1.

Obwohl von einer Homogenität der beiden Studienpopulationen ausgegangen werden kann, wurde zur Bewertung der Homogenität der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte unter der Verwendung von individuellen Patientendaten jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) sowie das I^2 -Maß berechnet und dargestellt. Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität über alle herangezogenen Endpunkte vor. Somit wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit denselben statistischen Modellen wie unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben auf Basis individueller Patientendaten meta-analytisch zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt. Der relevante Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten primären Endpunkt „Jährliche Schubrate“ statistisch signifikant.

Die Zulassungsstudien OPERA I und OPERA II entsprechen dem Evidenzgrad Stufe 1b und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Durch die IPD-metaanalytische Zusammenfassung liegt Evidenz der Stufe 1a vor. Die Studien sind damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnis-sicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die RMS kann bereits im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung und stark eingeschränkter Lebensqualität führen (90). Die Art und der Umfang der Behinderung sind individuell unterschiedlich und umfassen funktionelle und kognitive Beeinträchtigungen sowie Fatigue, die das Alltags- und Arbeitsleben einschränken oder gar zu Frühberentung führen. Krankheits- aber auch therapiebedingte Symptome führen bei der chronisch progredienten Erkrankung MS zu einer stetigen Abnahme der Lebensqualität.

Ein wichtiges Ziel der Behandlung ist deshalb, die Krankheit bereits in einem frühen Stadium wirksam und nachhaltig zu verlangsamen und den Krankheitsprogress zu unterdrücken. Damit kann idealerweise eine Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität verzögert werden. Gleichzeitig sollte das Verträglichkeitsprofil geeignet sein, langfristig frei von belastenden Nebenwirkungen zu bleiben.

Dieses Ziel wird mit den verfügbaren Therapien noch nicht für alle Patienten erreicht (87, 91–102). Trotz vorhandener Behandlungsoptionen besteht daher ein Bedarf für eine wirksame und gleichzeitig verträgliche Therapie.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet RMS die beiden Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 festgelegt, welche jeweils die folgenden Patienten umfassen:

- RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

OPERA I und OPERA II beinhalten Patienten mit RMS1 und RMS2. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wird in beiden Studien adäquat abgebildet.

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation RMS1 basiert auf den Ergebnissen der IPD-Metaanalyse von OPERA I und OPERA II, da der Anteil der RMS1-Patienten in den Studien jeweils mehr als 80 Prozent beträgt. Die Analysen für die Gesamtstudienpopulation und RMS1 wurden dargestellt.

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation RMS2 basiert auf den Ergebnissen der IPD-Metaanalyse der RMS2-Populationen von OPERA I und OPERA II. Der Anteil von Patienten mit RMS2 beträgt in beiden Studien jeweils etwa 13 Prozent.

Die Aussagen zur Verträglichkeit von Ocrelizumab sollten auf der größtmöglichen Patientenzahl basieren. Die Bewertung erfolgt auf Basis der IPD-Metaanalyse der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulationen von OPERA I und OPERA II. Die Ergebnisse sind wie in Kapitel 4.3.1.2.1 demonstriert auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Ergebnisse der Hauptanalysen werden nachfolgend für die Gesamtstudienpopulation und die beiden Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 tabellarisch dargestellt und bewertet.

Die nachfolgende Darstellung des Zusatznutzens von Ocrelizumab ist wie folgt aufgebaut:

- a) Ausmaß des Zusatznutzens in den Domänen Morbidität und Lebensqualität für die Patientenpopulation RMS1
- b) Ausmaß des Zusatznutzens in den Domänen Morbidität und Lebensqualität für die Patientenpopulation RMS2
- c) Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2
- d) Zusammenfassung

a) Ausmaß des Zusatznutzens in den Domänen Morbidität und Lebensqualität für die Patientenpopulation RMS1

Endpunkt	Effektschätzer [95 KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	
Krankheitsschübe Jährliche Schubrate			
Gesamtstudienpopulation	Rate Ratio: 0,54 [0,44; 0,66] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	Rate Ratio: 0,58 [0,46; 0,73] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Fortschreiten der Behinderung Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	HR: 0,60 [0,43; 0,84] p-Wert = 0,0025	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	HR: 0,64 [0,44; 0,93] p-Wert = 0,0187	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Fatigue Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,73 [0,45; 1,17] p-Wert = 0,1853	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,73 [0,43; 1,23] p-Wert = 0,2322	Statistisch nicht signifikant	–
Depression Veränderung CES-D-Skala			
Gesamtstudienpopulation	MWD (SE): -0,68 (0,50) [95 % KI]: [-1,66; 0,30] p-Wert = 0,1749	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	MWD (SE): -0,40 (0,55) [95 % KI]: [-1,47; 0,68] p-Wert = 0,4667	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitszustand Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,85 [0,69; 1,05] p-Wert = 0,1279	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,79 [0,63; 1,00] p-Wert = 0,0456	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,81 [0,65; 1,01] p-Wert = 0,0632	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,78 [0,61; 0,99] p-Wert = 0,0443	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,94 [0,77; 1,16] p-Wert = 0,5945	Statistisch nicht signifikant	–
RMS1	RR: 0,97 [0,78; 1,22] p-Wert = 0,8149	Statistisch nicht signifikant	–
Zusatznutzen		Beträchtlich	↑↑
↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen; ↓: geringerer Nutzen			
Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit IFN beta 1a; rRR: reverses Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; Quelle: (54, 79, 50–53, 86)			

Ocrelizumab hat bei Patienten mit RMS1 in der Gesamtstudienpopulation im Vergleich mit ZVT

- eine deutliche Reduktion der Jährlichen Schubrate und
- eine deutliche Verzögerung der Behinderungsprogression.

Insgesamt bestätigen sich die Ergebnisse unabhängig von der Betrachtung der Gesamtstudienpopulation oder der RMS1-Population.

Ocrelizumab zeigt gegenüber IFN beta-1a für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ eine Reduktion der Schubrate um 46 %. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für die Hauptanalyse des primären Endpunkts „Jährliche Schubrate“ unterschritten (p-Wert < 0,0001). Der Wirksamkeitseffekt für die Hauptanalyse des betrachteten, unverzerrten Endpunkts Jährliche Schubrate ist klinisch relevant (siehe 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1). Der Effektschätzer ist weit von der Nullhypothese entfernt und eine signifikante Reduktion um 46% gegenüber der ZVT wird als eine klinisch relevante Reduktion gesehen (siehe 4.3.1.3.1.1).

Für den Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ (Zeit bis CDP-24) hat Ocrelizumab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta 1-a. Ocrelizumab reduziert das Risiko für das Auftreten einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression um 40 %.

Ocrelizumab zeigt für Fatigue sowie für Depression einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung im Vergleich mit IFN beta-1a.

Ocrelizumab reduziert für den Endpunkt „Gesundheitszustand (Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)“ im Vergleich mit INF beta-1a das Risiko einer Verschlechterung um 21 %.

Ocrelizumab reduziert für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ im Vergleich mit INF beta-1a das Risiko einer Verschlechterung um 22 %.

b) Ausmaß des Zusatznutzens in den Domänen Morbidität und Lebensqualität für die Patientenpopulation RMS2

Endpunkt	Effektschätzer [95 KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	
Krankheitsschübe Jährliche Schubrate			
RMS2	RR: 0,36 [0,20; 0,65] p-Wert = 0,0007	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Fortschreiten der Behinderung Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)			
RMS2	HR: 0,54 [0,23; 1,27] p-Wert = 0,1537	Statistisch nicht signifikant	–
Fatigue Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 1,25 [0,31; 5,06] p-Wert = 0,7532	Statistisch nicht signifikant	–
Depression Veränderung CES-D-Skala			
RMS2	MWD (SE): -1,54 (1,30) [95 % KI]: [-4,11; 1,02] p-Wert = 0,2371	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitszustand Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 1,28 [0,68; 2,41] p-Wert = 0,4381	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 1,15 [0,58; 2,29] p-Wert = 0,6884	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)			
RMS2	RR: 0,72 [0,39; 1,33] p-Wert = 0,2914	Statistisch nicht signifikant	–
Zusatznutzen		Beträchtlich	↑↑
↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen, ↓: geringerer Nutzen			
Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta-1a; rRR: reverses Relatives Risiko ;SF-36: Short Form-36; Quelle: (54, 79, 50–53, 86)			

Ocrelizumab zeigt für Patienten mit RMS2 im Vergleich zur ZVT

- eine deutliche Reduktion der Jährlichen Schubrate.

Die Ergebnisse belegen, dass Ocrelizumab selbst in der Teilpopulation hochaktiver Patienten trotz adäquater Vortherapie, die „Jährliche Schubrate“ deutlich reduziert. Ocrelizumab zeigt im Vergleich mit IFN beta-1a für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ eine Reduktion der „Jährliche Schubrate“ um 64 %.

c) Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2

Verträglichkeit (nur Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse)			
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,58 [0,37; 0,91] p-Wert = 0,0172	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,59[0,36; 0,95] p-Wert = 0,0298	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 0,61 [0,15; 2,50] p-Wert = 0,4955	Statistisch nicht signifikant	–
Infusionsbedingte Reaktion			
Gesamtstudienpopulation	RR: 3,53 [2,81; 4,44] rRR: 0,28 [0,23; 0,36] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 3,61 [2,79; 4,67] rRR: 0,28 [0,21; 0,36] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 3,94 [2,15; 7,20] rRR: 0,25 [0,14; 0,46] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Reaktionen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,04 [0,01; 0,18] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	RR: 0,05 [0,01; 0,22] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS2	RR: < 0,01 [0,00; NE] p-Wert: 0,9999	Statistisch nicht signifikant	–
Rötungen an der Injektionsstelle			
Gesamtstudienpopulation	RR: < 0,01 [< 0,01; 0,06] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	RR: < 0,01 [< 0,01; 0,07] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS2	RR: < 0,01 [0,00; NE] p-Wert: 0,9998	Statistisch nicht signifikant	–
Grippeähnliche Symptome			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,22 [0,15; 0,30] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS1	RR: 0,23 [0,16; 0,33] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
RMS2	RR: 0,14 [0,04; 0,46] p-Wert = 0,0012	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Kopfschmerzen			
Gesamtstudienpopulation	RR: 0,75 [0,59; 0,97] p-Wert = 0,0270	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,73 [0,56; 0,96] p-Wert = 0,0263	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 1,09 [0,54; 2,19] p-Wert = 0,8059	Statistisch nicht signifikant	–

Muskelschmerz/Myalgie			
Gesamtstudien- population	RR: 0,57 [0,33; 0,98] p-Wert = 0,0406	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,46 [0,25; 0,85] p-Wert = 0,0141	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 1,50 [0,37; 6,16] p-Wert = 0,5717	Statistisch nicht signifikant	–
Gesamtrate Infektionen			
Gesamtstudien- population	RR: 1,12 [1,02; 1,22] rRR: 0,90 [0,82; 0,98] p-Wert = 0,0138	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 1,09 [0,99; 1,20] p-Wert = 0,0825	Statistisch nicht signifikant	–
RMS2	RR: 1,23 [1,00; 1,52] RR: 0,81 [0,66; 1,00] p-Wert = 0,0473	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Schwerwiegende Infektionen			
Gesamtstudien- population	RR: 0,46 [0,23; 0,93] p-Wert = 0,0308	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS1	RR: 0,39 [0,16; 0,93] p-Wert = 0,0336	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
RMS2	RR: 0,65 [0,11; 3,83] p-Wert = 0,6349	Statistisch nicht signifikant	–
Nasopharyngitis			
Gesamtstudien- population	RR: 1,46 [1,13; 1,90] rRR: 0,68 [0,53; 0,89] p-Wert = 0,0041	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 1,43 [1,08; 1,89] rRR: 0,70 [0,53; 0,92] p-Wert = 0,0117	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 1,18 [0,51; 2,73] p-Wert = 0,7047	Statistisch nicht signifikant	–
Infektion der oberen Atemwege			
Gesamtstudien- population	RR: 1,44 [1,11; 1,85] rRR: 0,70 [0,54; 0,90] p-Wert = 0,0056	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS1	RR: 1,39 [1,04; 1,85] rRR: 0,72 [0,54; 0,96] p-Wert = 0,0245	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
RMS2	RR: 1,47 [0,77; 2,81] p-Wert = 0,2436	Statistisch nicht signifikant	–
Zusatznutzen		Beträchtlich	↑↑
<p>↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen, ↓: geringerer Nutzen Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab versus IFN beta 1a; rRR: reverses Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; Quelle: (54, 79, 50–53, 86)</p>			

Die Bewertung der Ergebnisse zur Verträglichkeit basiert auf der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung der Gesamtstudienpopulationen von OPERA I und OPERA II.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von UE ist für Ocrelizumab signifikant geringer als für IFN beta-1a. Das Risiko ist um 42 % reduziert.

Grippeähnliche Symptome, sowie zu dem Symptomkomplex dazugehörig Kopfschmerzen und Myalgie, traten in Behandlung mit Ocrelizumab in geringerem Ausmaß auf. UE dieses Symptomkomplexes zählen zu typischen und dauerhaften Nebenwirkungen einer IFN beta-1a-Therapie, die für Patienten als belastend und den Alltag einschränkend wahrgenommen werden.

Aufgrund der Applikationsweise kam es während der Ocrelizumab-Therapie häufiger zu IRR. Diese waren fast ausschließlich vom Schweregrad Grad 1 und 2 (Ocrelizumab: 95,8 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 99,1 %). Alle IRR waren reversibel. Reaktionen und Rötungen an der Injektionsstelle traten signifikant häufiger im IFN beta-1a-Arm auf.

Die Inzidenz von Infektionen war im Ocrelizumab-Arm höher als im IFN beta-1a-Arm. Die erhöhten Inzidenzen der UE Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege im Ocrelizumab-Arm spiegeln jedoch primär milde bzw. moderate Ausprägungen (Grad1 bzw. Grad 2) wider (Ocrelizumab: 97,5 % im Vergleich mit IFN beta-1a: 95,9 %). Schwerwiegende Infektionen wurden während der Ocrelizumab-Therapie statistisch signifikant seltener als während der IFN beta-1a-Therapie dokumentiert. Darüber hinaus bestehen in den Studien keine weiteren Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen den Substanzen. Während der Therapie mit Ocrelizumab traten keine unbekanntes oder unerwarteten Sicherheitssignale auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass Ocrelizumab ein gut verträglicher CD20-Antikörper für die Therapie der RMS ist – er weist im Vergleich mit der ZVT, IFN beta-1a, eine bedeutsame Überlegenheit im Endpunkt Verträglichkeit auf. In der Gesamtschau zeigt sich für Ocrelizumab im Endpunkt „Verträglichkeit“ für beide Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 ein *beträchtlicher Zusatznutzen*.

Zusammenfassung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten der Population RMS1

Ocrelizumab hat für alle Patienten der Population RMS1 im Vergleich mit der ZVT einen Zusatznutzen für die Reduktion der Krankheitsschübe, das Fortschreiten der Behinderungsprogression und die Verträglichkeit. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise (IPD-metaanalytische Zusammenfassung von zwei RCTs mit hoher Qualität) mit einem Beleg eingeschätzt. Gesamthaft ergibt sich für Ocrelizumab in der Patientenpopulation RMS1 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten der Population RMS2

Ocrelizumab hat für alle Patienten der Population RMS2 im Vergleich mit der ZVT einen Zusatznutzen für die Reduktion der Krankheitsschübe und die Verträglichkeit. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise (IPD-metaanalytische Zusammenfassung von zwei RCTs mit hoher Qualität) mit einem Beleg eingeschätzt. Gesamthaft ergibt sich für Ocrelizumab in der Patientenpopulation RMS2 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-182: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
RMS1	Beträchtlich
RMS2	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquelle
OPERA I (WA21092) und OPERA II (WA21093)	Studienbericht: (68–70)
	Studienprotokolle und SAP: (68–70) (Studienprotokoll und SAP im Studienbericht enthalten)
	Studienregistereinträge: WHO ICTRP Search Portal (59–61) clinicaltrials.gov: (58, 64, 103)
	Publikation: Hauser et. al. 2017 (57)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 17. August 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2, in Kraft getreten am 28. November 2017; 28.11.2017.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS®, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Ocrelizumab bei RMS: 2016-B-143; 02.12.2016. Ocrelizumab (Ocrevus).
4. 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 - Dimethylfumarat; 16.10.2014.
5. 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.
6. 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 – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet); 19.05.2016.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4):451–5.
 8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
 9. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2015; 44(4):199–214.
 10. Ross AP, Halper J, Harris CJ. Assessing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis: a nursing perspective. *Int J MS Care* 2012; 14(3):148–59.
 11. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Multiple sclerosis* 2012; 18(8):1152–8.
 12. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient* 2012; 5(1):57–69.
 13. Halper J. The psychosocial effect of multiple sclerosis: the impact of relapses. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 256 Suppl 1:S34-8.
 14. Kalb RC. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 256 Suppl 1:S29-33.
 15. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 2015.
 16. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2015; 8(1):3–13.
 17. Goldman MD, Motl RW, Rudick RA. Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(4):229–39.
 18. Fox EJ and Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2012; 25 (Suppl 1):S11-S19.
 19. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2); 2016. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4.pdf.
 20. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow, S. A. et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2010; 16(2):228–37.
 21. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandroock AW, Nano-Schiavi ML et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology* 2003; 61(10):1367–73.

22. Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *Journal of the neurological sciences* 2013; 331(1-2):102–7.
23. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 277, Supplement 1(0):S37-S41.
24. Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disability and rehabilitation* 2010; 32(22):1870–6.
25. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007; 14(12):1338–43.
26. Krupp L. Editorial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2006; 12(4):367–8.
27. Moore P, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Wardle M, Robertson NP. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2013; 19(12):1647–54.
28. Coyne KS, Boscoe AN, Currie BM, Landrian AS, Wandstrat TL. Understanding Drivers of Employment Changes in a Multiple Sclerosis Population. *Int J MS Care* 2015; 17(5):245–52.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Ocrelizumab bei RRMS: 2014-B-047; 20.08.2014. Ocrelizumab (Ocrevus).
30. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple sclerosis* 2005; 11(1):76–80.
31. Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Multiple sclerosis* 1999; 5(4):251–9.
32. Amtmann D, Askew RL, Kim J, Chung H, Ehde DM, Bombardier CH et al. Pain affects depression through anxiety, fatigue, and sleep in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2015; 60(1):81–90.
33. Amtmann D, Bamer AM, Johnson KL, Ehde DM, Beier ML, Elzea JL et al. A comparison of multiple patient reported outcome measures in identifying major depressive disorder in people with multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research* 2015; 79(6):550–7.
34. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(4):469–75.
35. Patten SB, Lavorato DH, Metz LM. Clinical correlates of CES-D depressive symptom ratings in an MS population. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27(6):439–45.
36. Pandya R, Metz L, Patten SB. Predictive value of the CES-D in detecting depression among candidates for disease-modifying multiple sclerosis treatment. *Psychosomatics* 2005; 46(2):131–4.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Ocrelizumab bei PPMS: 2015-B-164; 21.01.2016. Ocrelizumab (Ocrevus).
38. Brooks R. EuroQol: The current state of play. *Health Policy* 1996; 37(1):53–72.
39. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *The European journal of health economics* 2003; 4(3):222–31.

40. The EuroQoL Group. EuroQoL--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199–208.
41. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
42. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); 17.03.2016.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet).
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Bosutinib; 2013. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
45. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Ausführungsdatum 28.12.2010; Stand 04.05.2017; 2017.
46. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.); 2011.
47. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41(5):582–92.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse); 17.08.2017.
49. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen: Ausführungsdatum 20.12.1988; Stand 18.07.2017; 2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
50. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Fatigue; 2017.
51. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Depression; 2017.
52. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Gesundheitszustand; 2017.
53. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 2017.
54. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Krankheitsschübe; 2017.
55. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96); 1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf.
56. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Subgruppenanalysen; 2017.

57. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3):221–34.
58. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov: OPERA I, NCT01247324, WA21092, 2010-020337-99; 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01247324> [aufgerufen am: 03.11.2017].
59. WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: EUCTR2010-020337-99-GB; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99 [aufgerufen am: 13.06.2016].
60. WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd / Genentech Inc. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN COMPARISON TO INTERFERON BETA-1A (REBIF®) IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS: PER-024-14; WA21092-D, OPERA I; 2014. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-14> [aufgerufen am: 11.09.2017].
61. WHO ICTRP, F. Hoffmann La Roche Ltd / Genentech Inc. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN COMPARISON TO INTERFERON BETA-1A (REBIF®) IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS: PER-128-11; 2012. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-11> [aufgerufen am: 11.09.2017].
62. EudraCT, F. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sc: 2010-020337-99, WA21092; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99 [aufgerufen am: 04.10.2017].
63. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: 2010-020337-99; 2010.
64. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov: OPERA II, NCT01412333, WA21093, 2010-020315-36; 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01412333> [aufgerufen am: 03.11.2017].
65. WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: EUCTR2010-020315-36-SK; 2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36 [aufgerufen am: 14.03.2016].
66. EudraCT, F. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sc: 2010-020315-36, WA21093, OPERA II; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36 [aufgerufen am: 03.01.2018].

67. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: 2010-020315-36; 2010.
68. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Genentech Inc. Primary Clinical Study Report – Protocol WA21092 – A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with relapsing multiple sclerosis – Report No. 1062034 – March 2016: OPERA I; 2016.
69. F. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report – Protocol WA21093 – A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with relapsing multiple sclerosis – Report No. 1062035 – March 2016: OPERA II; 2016.
70. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Genentech Inc. Pooled Analysis Report – WA21092 and WA21093 – Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group studies to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with relapsing multiple sclerosis. Report No. 1062982 - March 2016: Pooled Analysis Report OPERA I + II; 2016.
71. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Demographie; 2017.
72. Rommer PS, Buckow K, Ellenberger D, Friede T, Pitschnau-Michel D, Fuge J et al. Patients characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis--an observational study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(6):587–93.
73. NeuroTransData (NTD). Registeranalyse 2017.
74. Cutter G, Chin P, Francis G, Meng X, Hashmonay R, Lublin F. Relapse Is Associated with Residual Deficits in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Analysis of FREEDOMS Data (P07.118). *Neurology* 2013; 80(7 Supplement):P07.118-P07.118.
75. 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 – Fingolimod; 29.03.2012.
76. Meyer-Moock S., Feng Y-S., Maeurer M., et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology* 2014; 14:58.
77. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple sclerosis* 2009; 15(8):984–97.
78. Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL et al. Vision related quality of life in multiple sclerosis: Correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(7):767–72.
79. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Fortschreiten der Behinderung; 2017.
80. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 1994; 21(1):9–14.

81. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl 1:S79-83.
82. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Health Services Research Subcommittee. MSQLI - Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual; 1997. URL: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI_A-User-s-Manual.pdf.
83. Flachenecker P, Kämpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8(6):523–6.
84. The EuroQoL Group. EQ-5D-3L UserGuide 2015: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument;. Version 5.1; 2015.
85. Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brahler E. The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: Results of a population-representative study. *Soz Präventivmed* 2005; 50(5):292–300.
86. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RMS Verträglichkeit; 2017.
87. Merck. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Juli 2015.
88. F. Hoffmann-La Roche Ltd. THE CORE RISK MANAGEMENT PLAN FOR OC-RELIZUMAB / OCREVUS® [Version 2.0]; 2017.
89. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chin P, Li C, Green MC et al. Incidence Rates of Malignancies in Patients With Multiple Sclerosis in Clinical Trials and Epidemiological Studies [ECTRIMS 2017; P686]. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; (23 (S3)):331.
90. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. MS in Deutschland; 2009. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschuere_2009_ms_in_deutschland.pdf.
91. Biogen Idec Ltd. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/-150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand Juli 2017.
92. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation GILENYA® 0,5 mg Hartkapseln: Stand Mai 2017.
93. Genzyme Therapeutics Ltd. Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2017.
94. Merck. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten: Stand Dezember 2017.
95. Biogen Idec Ltd. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln: Stand November 2017.
96. Biogen Idec Ltd. Fachinformation TYSABRI® 300 mg: Stand Februar 2017.
97. Biogen Idec Ltd. Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Stand Mai 2017.
98. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml: Stand März 2017.
99. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Extavia: Stand Dezember 2015.
100. sanofi-aventis groupe. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten: Stand Juni 2017.
101. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand April 2017.

102. Biogen Idec Ltd. Fachinformation Plegridy® 125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen; Stand November 2017.
103. ClinicalTrials.gov, Genentech Inc. A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov: Phase II, NCT00676715, WA21493, EudraCT 2007-006338-32; 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00676715?term=multiple+sclerosis&type=Intr&cond=ocrelizumab&phase=12&rank=8> [aufgerufen am: 03.01.2017].
104. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9805):1779–87.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(ocrelizumab* or ocrevus*)	154°
S2	all(rhumab p/0 2h7 or rhumab2h7)	1°
S3	all("637334-45-3")	0°
S4	all(A10SJL62JY)	0°
S5	all(pro p/0 70769 or pro70769 or pr p/0 070769 or pr070769)	2°
S6	all(r p/0 1594 or r1594 or rg1594 or rg p/0 1594 or ro4964913 or ro p/0 4964913 or ro p/0 496 p/0 4913)	60°
S7	s1 or s2 or s5 or s6	216°
S8	MESH.EXACT.EXPLODE("Multiple Sclerosis")	50841*
S9	ti,ab(multiple p/0 scleros* or disseminated p/0 scleros* or RRMS or RMS or MS)	309390*
S10	s8 or s9	315258*
S11	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	443551*
S12	ti,ab,su(randomized)	553677*
S13	ti,ab,su(placebo)	202627*
S14	s11 or s12 or s13	800305*
S15	s7 and s10 and s14	15°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(ocrelizumab* or ocrevus*)	862°
S2	EMB.EXACT("ocrelizumab")	850°
S3	all(rhumab p/0 2h7 or rhumab2h7)	1°
S4	all("637334-45-3")	727°
S5	all(A10SJL62JY)	0°
S6	all(pro p/0 70769 or pro70769 or pr p/0 070769 or pr070769)	20°
S7	all(r p/0 1594 or r1594 or rg1594 or rg p/0 1594 or ro4964913 or ro p/0 4964913 or ro p/0 496 p/0 4913)	17°
S8	s1 or s2 or s3 or s4 or s6 or s7	884°
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")	113735*
S10	ti,ab(multiple p/0 scleros* or disseminated p/0 scleros* or RRMS or RMS or MS)	420606*
S11	s9 or s10	440715*
S12	ti,ab(random*)	1234637*
S13	ti,ab,su(placebo*)	406471*
S14	ti,ab(double p/0 blind*)	185038*
S15	s12 or s13 or s14	1480943*
S16	s8 and s11 and s15	192°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	ocrelizumab* or ocrevus*	87
#2	rhumab-2h7 or "rhumab 2h7" or rhumab2h7	0
#3	pro-70769 or pro70769 or "pro 70769"	0
#4	pr-070769 or "pr 070769" or pr070769	0
#5	r1594 or r-1594 or "r 1594"	0
#6	rg1594 or rg-1594 or "rg 1594"	0
#7	ro4964913 or ro-4964913 or "ro 4964913" or ro-496-4913 or "ro 496 4913"	0
#8	637334-45-3 or A10SJL62JY	0
#9	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2379
#10	multiple scleros* or disseminated scleros* or RRMS or RMS or MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15075
#11	#9 or #10	15075
#12	#1 and #11	67
Davon aus CENTRAL		60

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	04.10.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	ocrelizumab OR ocrevus OR rhumab-2h7 OR rhumab 2h7 OR rhumab2h7 OR pro-70769 OR pro 70769 OR pro70769 OR pr-070769 OR pr 070769 OR pr070769 OR r 1594 OR ro-4964913 OR ro 4964913 OR ro4964913	28
Es wurden nur Synonyme und Schreibweisen miteinander kombiniert, zu denen es Treffer in der Datenbank gab. Zusätzlich wurden folgende Begriffe getestet: r-1594, r1594, rg-1594, rg 1594, rg1594, ro-496-4913, ro 496 4913, 637334-45-3 (jeweils 0 Treffer).		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	04.10.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	ocrelizumab OR rhumab-2h7 OR rhumab 2h7 OR pro70769 OR r-1594 OR r 1594 OR r1594 OR ro-496-4913 OR ro 496 4913 OR ro4964913 OR 637334-45-3	48
Es wurden nur Synonyme und Schreibweisen miteinander kombiniert, zu denen es Treffer in der Datenbank gab. Zusätzlich wurden folgende Begriffe getestet: ocrevus, rhumab2h7, pro-70769, pro 70769, pr-070769, pr 070769, pr070769, rg-1594, rg 1594, rg1594, ro-4964913, ro 4964913 (jeweils 0 Treffer).		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	04.10.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	ocrelizumab OR "rhumab 2h7" OR pro70769 OR ro-496-4913 OR ro4964913 OR 637334-45-3	15
Es wurden nur Synonyme und Schreibweisen miteinander kombiniert, zu denen es Treffer in der Datenbank gab. Zusätzlich wurden folgende Begriffe getestet: ocrevus, rhumab-2h7, rhumab2h7, pro-70769, "pro 70769", pr-070769, "pr 070769", pr070769, r-1594, "r 1594", r1594, rg-1594, "rg 1594", rg1594, "ro 496 4913", ro-4964913, "ro 4964913" (jeweils 0 Treffer).		

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	04.10.2017		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(FT=?ocrelizumab? OR (MEDPROD:MPCODE=?"ocrelizumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"ocrelizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"ocrelizumab"?)) OR (ASUINN=?"ocrelizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"ocrelizumab"? OR ASUODESCNAME=?"ocrelizumab"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	12
2	(FT=?rhumab 2h7? OR (MEDPROD:MPCODE=?"rhumab 2h7"? OR MEDPROD:MPNAME=?"rhumab 2h7"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"rhumab 2h7"?)) OR (ASUINN=?"rhumab 2h7"? OR ASUSUPPCODE=?"rhumab 2h7"? OR ASUODESCNAME=?"rhumab 2h7"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	5
3	(FT=?ro4964913? OR (MEDPROD:MPCODE=?"ro4964913"? OR MEDPROD:MPNAME=?"ro4964913"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"ro4964913"?)) OR (ASUINN=?"ro4964913"? OR ASUSUPPCODE=?"ro4964913"? OR ASUODESCNAME=?"ro4964913"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	7
4	ASUCASNR=?"637334-45-3"?	[CAS number]	7
Anzahl Treffer gesamt			12*
* Die Ergebnisse für jede einzelne der Strategien 1-4 wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt) Zusätzlich wurden folgende Begriffe getestet: ?Ocrevus?, ?rhumab-2h7?, ?rhumab2h7?, ?pro-70769?, ?pro 70769?, ?pro70769?, ?pr-070769?, ?pr 070769?, ?pr070769?, ?r-1594?, ?r 1594?, ?r1594?, ?rg-1594?, ?rg 1594?, ?rg1594?, ?ro-496-4913?, ?ro 496 4913?, ?ro-4964913?, ?ro 4964913?, jeweils in den Feldern „Textfelder“, „Product name/code“ oder „Active substance“ (jeweils 0 Treffer).			

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Kappos <i>et al.</i>	2011	A6	Dauer RCT-Phase 24 Wochen	(104)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	28	26	2
ICTRP	48	44	4
EU-CTR	15	13	2
PharmNet.Bund	12	10	2
Summe	$\Sigma = 103$	$\Sigma = 93$	$\Sigma = 10$

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00077870	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study to Evaluate the Safety of Escalating Doses of Ocrelizumab in Subjects With Rheumatoid Arthritis: NCT00077870, ACT2847g; 2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077870 [Letzte Aktualisierung: 03.09.2009].	A1
2	NCT00153101	ClinicalTrials.gov, Boehringer Ingelheim. Effectiveness and Safety of Ramipril Alone Compared With Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. Patients Intolerant to Ramipril Were Entered in TRANSCEND, Telmisartan Compared to Placebo: NCT00153101, 502.373; 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153101 [Letzte Aktualisierung: 20.05.2014].	A1
3	NCT00406419	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study of Ocrelizumab Compared to Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Continuing Methotrexate Treatment (STAGE): NCT00406419, ACT3985g, WA20494; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406419 [Letzte Aktualisierung: 15.05.2017].	A1
4	NCT00476996	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study of Ocrelizumab Compared to Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Don't Have a Response to Anti-TNF- α Therapy (SCRIPT): NCT00476996, ACT3986g, WA20495; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476996 [Letzte Aktualisierung: 11.05.2017].	A1
5	NCT00485589	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study of Ocrelizumab in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Are Naive to Methotrexate (FILM): NCT00485589, ACT3984g, WA20497; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485589 [Letzte Aktualisierung: 11.05.2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
6	NCT00539838	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study to Evaluate Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus (BEGIN): NCT00539838, ACT4071g, WA20499; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539838 [Letzte Aktualisierung: 15.05.2017].	A1
7	NCT00626197	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients With Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus (BELONG): NCT00626197, ACT4072g, WA20500; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626197 [Letzte Aktualisierung: 11.05.2017].	A1
8	NCT00673920	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study to Evaluate Ocrelizumab Compared With Placebo in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: NCT00673920, ACT4394g, WA20496; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673920 [Letzte Aktualisierung: 11.05.2017].	A1
9	NCT00676715	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc., Roche Pharma AG. A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: NCT00676715, ACT4422g, 2007-006338-32, WA21493; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676715 [Letzte Aktualisierung: 08.08.2017].	A6
10	NCT00779220	ClinicalTrials.gov, Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) of Ocrelizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: NCT00779220, JA21963; 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779220 [Letzte Aktualisierung: 25.03.2015].	A1
11	NCT00808210	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study to Evaluate Ocrelizumab in Combination With Methotrexate Compared With Infliximab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Currently Responding Inadequately to Etanercept or Adalimumab: NCT00808210, ACT4562g, GA00931; 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808210 [Letzte Aktualisierung: 02.11.2016].	A1
12	NCT01194570	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis: NCT01194570, WA25046, 2010-020338-25; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194570 [Letzte Aktualisierung: 09.01.2017].	A1
13	NCT01299883	ClinicalTrials.gov, University of Pennsylvania. West Philadelphia Consortium Randomized Control Trial: NCT01299883, 5R24MDOO1594-06; 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01299883 [Letzte Aktualisierung: 19.08.2016].	A1
14	NCT01765361	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Basel, Switzerland. Assessment of Ocrelizumab (OCR) Treatment Effects on Functional Impairment of MS Patients Enrolled in the Phase III Orchestra Programme Using Multimodal Evoked Potentials (EP) and Highresolution Electroencephalography (EEG): NCT01765361, EP-OCR; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765361 [Letzte Aktualisierung: 01.02.2017].	A7
15	NCT02545868	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses In Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: NCT02545868, BN29739, 2015-001357-32; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545868 [Letzte Aktualisierung: 19.09.2017].	A3
16	NCT02637856	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Ocrelizumab in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Who Have Had a Suboptimal Response to an Adequate Course of Disease-Modifying Treatment (DMT): NCT02637856, MN30035; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637856 [Letzte Aktualisierung: 01.08.2017].	A3

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
17	NCT02688985	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Study to Explore the Mechanism of Action of Ocrelizumab and B-Cell Biology in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS): NCT02688985, ML29966, 2015-004616-37; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688985 [Letzte Aktualisierung: 26.09.2017].	A3
18	NCT02720120	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA): NCT02720120, WA18230, 2004-002132-26; 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720120 [Letzte Aktualisierung: 28.03.2016].	A1
19	NCT02723071	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Participants With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): NCT02723071, BO18414, 2004-004110-17; 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723071 [Letzte Aktualisierung: 30.03.2016].	A1
20	NCT02807285	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Expanded Access Program for Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis: NCT02807285, ML29972; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807285 [Letzte Aktualisierung: 07.09.2017].	A1
21	NCT02861014	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Who Have Had a Suboptimal Response to an Adequate Course of Disease-Modifying Treatment (DMT): NCT02861014, MA30005, 2015-005597-38; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861014 [Letzte Aktualisierung: 01.08.2017].	A3
22	NCT02980042	ClinicalTrials.gov, University of Colorado, Denver. Tolerability and Safety of Switching From Rituximab to Ocrelizumab in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: NCT02980042, 16-1354; 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980042 [Letzte Aktualisierung: 06.12.2016].	A3
23	NCT03025269	ClinicalTrials.gov, University at Buffalo. Ocrelizumab Effects on Physiological and Cognitive Changes in Multiple Sclerosis: NCT03025269, STUDY00001202; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025269 [Letzte Aktualisierung: 21.08.2017].	A3
24	NCT03085810	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Participants With Early Stage Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): NCT03085810, MA30143, 2016-002937-31; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085810 [Letzte Aktualisierung: 26.09.2017].	A3
25	NCT03138525	ClinicalTrials.gov, Brigham and Women's Hospital, Genentech, Inc. Immune Profiling During Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: NCT03138525, ML39789; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138525 [Letzte Aktualisierung: 14.07.2017].	A3
26	NCT03157830	ClinicalTrials.gov, Providence Health & Services, Genentech, Inc. Evaluating the Efficacy and Safety of Transitioning Patients From Natalizumab to Ocrelizumab: NCT03157830, Study2017000156; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157830 [Letzte Aktualisierung: 14.06.2017].	A3
WHO ICTRP			
27	EUCTR2004-001594-25-FI	WHO ICTRP, Merck KGaA. A double-blind, placebo-controlled, multicenter, multinational Phase III study to evaluate the safety and efficacy of Sarizotan HCl 1 mg b.i.d. in patients with Parkinson's disease suffering from treatment-associated dyskinesia - PADDY 2: EUCR2004-001594-25-FI; 2004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001594-25 [Letzte Aktualisierung: 19.03.2012].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
28	EUCTR2004-002132-26-GB	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Limited. A randomized placebo-controlled, multicenter, blinded Phase I/II study of the safety of escalating single intravenous doses of ocrelizumab (Ro 496-4913, PRO70769, rhuMab 2H7) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis receiving stable doses of concomitant methotrexate but with unsatisfactory clinical response. - N/A: EUCTR2004-002132-26-GB; 2005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002132-26 [Letzte Aktualisierung: 02.10.2012].	A1
29	EUCTR2004-004110-17-SE	WHO ICTRP, Roche Products Limited. Full title of the trial: An open-label, multicentre, dose-escalating phase I/II trial of 3-weekly rhuMab 2H7 in patients with follicular non Hodgkin's lymphoma - N/A: EUCTR2004-004110-17-SE; 2005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004110-17 [Letzte Aktualisierung: 19.03.2012].	A1
30	EUCTR2006-005147-28-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. MTX-IR Phase III: EUCTR2006-005147-28-DE; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005147-28 [Letzte Aktualisierung: 23.05.2016].	A1
31	EUCTR2006-005330-20-BE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. anti TNF-IR phase III: EUCTR2006-005330-20-BE; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005330-20 [Letzte Aktualisierung: 25.09.2012].	A1
32	EUCTR2006-005353-30-ES	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. Estudio internacional, randomizado, doble ciego, con grupos de tratamiento paralelos para evaluar la seguridad y eficacia de ocrelizumab en combinación con metotrexato (MTX) comparado con MTX como único tratamiento, en pacientes con artritis reumatoide activa no tratados previamente con metotrexato: EUCTR2006-005353-30-ES; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005353-30 [Letzte Aktualisierung: 28.08.2014].	A1
33	EUCTR2006-005355-16-GB	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus: EUCTR2006-005355-16-GB; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005355-16 [Letzte Aktualisierung: 19.03.2012].	A1
34	EUCTR2006-005357-29-GB	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Subjects With WHO or ISN Class III or IV Nephritis Due To Systemic Lupus Erythematosus: EUCTR2006-005357-29-GB; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005357-29 [Letzte Aktualisierung: 03.04.2012].	A1
35	EUCTR2007-005759-41-FR	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, International Study to Evaluate the safety and Efficacy of Ocrelizumab Given as a Single Infusion or Dual Infusion Compared with Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Who Have an inadequate Response to Methotrexate Therapy: EUCTR2007-005759-41-FR; 2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005759-41 [Letzte Aktualisierung: 19.03.2012].	A1
36	EUCTR2007-006338-32-FR	WHO ICTRP, Hoffman La Roche Ltd. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: EUCTR2007-006338-32-FR; 2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006338-32 [Letzte Aktualisierung: 18.09.2012].	A6

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
37	EUCTR2012-001594-93-FR	WHO ICTRP, Innate Pharma. Phase 2 Study of IPH2102 as Maintenance Treatment in Elderly patients with Acute Myeloid Leukemia: EUCTR2012-001594-93-FR; 2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001594-93 [Letzte Aktualisierung: 06.02.2017].	A1
38	EUCTR2015-005597-38-GB	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: EUCTR2015-005597-38-GB; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005597-38 [Letzte Aktualisierung: 03.04.2017].	A3
39	JPRN-JapicCTI-080650	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Dose-Response Study of Ocrelizumab for Rheumatoid Arthritis: JPRN-JapicCTI-080650; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-080650 [Letzte Aktualisierung: 20.06.2016].	A1
40	JPRN-JapicCTI-090764	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Long-Term Treatment Study of Ocrelizumab for Rheumatoid Arthritis: JPRN-JapicCTI-090764; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090764 [Letzte Aktualisierung: 20.06.2016].	A1
41	NCT00004103	WHO ICTRP, New York University School of Medicine. Combination Chemotherapy Followed by Surgery in Treating Patients With Stomach Cancer: NCT00004103; 1999. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004103 [Letzte Aktualisierung: 19.02.2015].	A1
42	NCT00005958	WHO ICTRP, Amgen. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Locally Recurrent or Advanced Urothelium Cancer: NCT00005958; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005958 [Letzte Aktualisierung: 19.02.2015].	A1
43	NCT00077870	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Evaluate the Safety of Escalating Doses of Ocrelizumab in Subjects With Rheumatoid Arthritis: NCT00077870; 2004. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077870 [Letzte Aktualisierung: 19.02.2015].	A1
44	NCT00104858	WHO ICTRP, Fred Hutchinson Cancer Research Center. Fludarabine Phosphate, Radiation Therapy, and Rituximab in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant Followed by Rituximab for High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT00104858; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00104858 [Letzte Aktualisierung: 10.04.2017].	A1
45	NCT00184626	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Comparison of Insulin Glargine Versus Biphasic Insulin Aspart 30/70 or Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00184626; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00184626 [Letzte Aktualisierung: 13.03.2017].	A1
46	NCT00406419	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Ocrelizumab Compared to Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Continuing Methotrexate Treatment (STAGE): NCT00406419; 2006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00406419 [Letzte Aktualisierung: 22.05.2017].	A1
47	NCT00476996	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Ocrelizumab Compared to Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Don't Have a Response to Anti-TNF-a Therapy (SCRIPT): NCT00476996; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00476996 [Letzte Aktualisierung: 22.05.2017].	A1
48	NCT00525720	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Brachytherapy for Prostatic Carcinoma Patients: NCT00525720; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00525720 [Letzte Aktualisierung: 28.11.2016].	A1
49	NCT00539838	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Evaluate Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus (BEGIN): NCT00539838; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00539838 [Letzte Aktualisierung: 22.05.2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
50	NCT00626197	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients With Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus (BELONG): NCT00626197; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00626197 [Letzte Aktualisierung: 22.05.2017].	A1
51	NCT00673920	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Evaluate Ocrelizumab Compared With Placebo in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: NCT00673920; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00673920 [Letzte Aktualisierung: 22.05.2017].	A1
52	NCT00779220	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) of Ocrelizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: NCT00779220; 2008. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00779220 [Letzte Aktualisierung: 07.04.2015].	A1
53	NCT00808210	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Evaluate Ocrelizumab in Combination With Methotrexate Compared With Infliximab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Currently Responding Inadequately to Etanercept or Adalimumab: NCT00808210; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00808210 [Letzte Aktualisierung: 14.11.2016].	A1
54	NCT01194570	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis: NCT01194570; 2010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194570 [Letzte Aktualisierung: 16.01.2017].	A1
55	NCT01765361	WHO ICTRP, University Hospital, Basel, Switzerland. Assessment of Ocrelizumab (OCR) Treatment Effects on Functional Impairment of MS Patients Enrolled in the Phase III Orchestra Programme Using Multimodal Evoked Potentials (EP) and Highresolution Electroencephalography (EEG): NCT01765361; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01765361 [Letzte Aktualisierung: 13.02.2017].	A7
56	NCT02138955	WHO ICTRP, SignPath Pharma, Inc. A Phase IB Dose Escalation Study of Lipocurc in Patients With Cancer: NCT02138955; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02138955 [Letzte Aktualisierung: 22.05.2017].	A1
57	NCT02252978	WHO ICTRP, Wake Forest University Health Sciences. Ciprofloxacin Compared to Placebo in Diagnosing Prostate Cancer in Patients Undergoing Prostate Biopsy: NCT02252978; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252978 [Letzte Aktualisierung: 21.08.2017].	A1
58	NCT02545868	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses In Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: NCT02545868; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02545868 [Letzte Aktualisierung: 21.08.2017].	A3
59	NCT02637856	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Ocrelizumab in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Who Have Had a Suboptimal Response to an Adequate Course of Disease-Modifying Treatment (DMT): NCT02637856; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637856 [Letzte Aktualisierung: 21.08.2017].	A3
60	NCT02688985	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Study to Explore the Mechanism of Action of Ocrelizumab and B-Cell Biology in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS): NCT02688985; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02688985 [Letzte Aktualisierung: 04.09.2017].	A3
61	NCT02807285	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Expanded Access Program for Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis: NCT02807285; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807285 [Letzte Aktualisierung: 11.09.2017].	A1
62	NCT02816658	WHO ICTRP, The Cleveland Clinic. The Role of the Robotic Platform in Inguinal Hernia Repair Surgery: NCT02816658; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02816658 [Letzte Aktualisierung: 19.06.2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
63	NCT02980042	WHO ICTRP, University of Colorado, Denver. Tolerability and Safety of Switching From Rituximab to Ocrelizumab in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: NCT02980042; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02980042 [Letzte Aktualisierung: 12.12.2016].	A3
64	NCT03025269	WHO ICTRP, University at Buffalo. Ocrelizumab Effects on Physiological and Cognitive Changes in Multiple Sclerosis: NCT03025269; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025269 [Letzte Aktualisierung: 28.08.2017].	A3
65	NCT03085810	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Participants With Early Stage Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): NCT03085810; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085810 [Letzte Aktualisierung: 04.09.2017].	A3
66	NCT03092271	WHO ICTRP, University of California, Los Angeles. Randomized Trial of Stepped Care for Suicide Prevention in Teens and Young Adults: NCT03092271; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03092271 [Letzte Aktualisierung: 03.04.2017].	A1
67	NCT03095781	WHO ICTRP, Emory University. Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer: NCT03095781; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095781 [Letzte Aktualisierung: 17.07.2017].	A1
68	NCT03138525	WHO ICTRP, Brigham and Women's Hospital. Immune Profiling During Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: NCT03138525; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138525 [Letzte Aktualisierung: 24.07.2017].	A3
69	NCT03157830	WHO ICTRP, Providence Health & Services. Evaluating the Efficacy and Safety of Transitioning Patients From Natalizumab to Ocrelizumab: NCT03157830; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157830 [Letzte Aktualisierung: 03.07.2017].	A3
70	PER-098-10	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,. A PHASE III, MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN ADULTS WITH PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS: PER-098-10; 2011. URL: http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=098-10 [Letzte Aktualisierung: 11.09.2017].	A1
EU-CTR			
71	2004-002132-26	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Limited. A randomized placebo-controlled, multicenter, blinded Phase I/II study of the safety of escalating single intravenous doses of ocrelizumab (Ro 496-4913, PRO70769, rhuMab 2H7) in patients with moder: 2004-002132-26, WA18230. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002132-26 .	A1
72	2004-004110-17	EudraCT, Roche Products Limited. Full title of the trial : An open-label, multicentre, dose-escalating phase I/II trial of 3-weekly rhuMab 2H7 in patients with follicular non Hodgkin's lymphoma: 2004-004110-17, BO18414. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004110-17 .	A1
73	2006-005147-28	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis continuing methot: 2006-005147-28, WA20494. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005147-28 .	A1
74	2006-005330-20	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who have an in: 2006-005330-20, WA20495. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2006-005330-20 .	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
75	2006-005353-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. Estudio internacional, randomizado, doble ciego, con grupos de tratamiento paralelos para evaluar la seguridad y eficacia de ocrelizumab en combinación con metotrexato (MTX) comparado con MTX como: 2006-005353-30, WA20497. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005353-30 .	A1
76	2006-005355-16	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus: 2006-005355-16, WA20499. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005355-16 .	A1
77	2006-005357-29	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Subjects With WHO or ISN Class III or IV Nephrit: 2006-005357-29, WA20500. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005357-29 .	A1
78	2007-005759-41	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, International Study to Evaluate the safety and Efficacy of Ocrelizumab Given as a Single Infusion or Dual Infusion Compared with Placebo in Patients with: 2007-005759-41, WA20496. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005759-41 .	A1
79	2007-006338-32	EudraCT, Hoffman La Roche Ltd. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 do: 2007-006338-32, WA21493. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006338-32 .	A6
80	2010-020338-25	EudraCT, F.Hoffmann-La Roche. A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis: 2010-020338-25, WA25046. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020338-25 .	A1
81	2015-004616-37	EudraCT, GENENTECH Inc. An open-label, multicenter, biomarker study to explore the mechanism of action of ocrelizumab and B-cell biology in patients with relapsing multiple sclerosis: 2015-004616-37, ML29966. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004616-37 .	A3
82	2015-005597-38	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis who have a suboptimal response to an adequate course of disease-modify: 2015-005597-38, MA30005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005597-38 .	A3
83	2016-002937-31	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. An Open-Label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of Ocrelizumab in patients with early stage relapsing remitting multiple sclerosis: 2016-002937-31, MA30143. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002937-31 .	A3
PharmNet.Bund			
84	2006-005147-28	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis continuing methotrexate treatment.: 2006-005147-28.	A1
85	2006-005330-20	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to at least one anti-TNF-alpha therapy: 2006-005330-20.	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
86	2006-005355-16	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus: 2006-005355-16.	A1
87	2006-005357-29	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Subjects With WHO or ISN Class III or IV Nephritis Due To Systemic Lupus Erythematosus: 2006-005357-29.	A1
88	2007-005759-41	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, International Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ocrelizumab Given as a Single Infusion or Dual Infusion Compared with Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: 2007-005759-41.	A1
89	2007-006338-32	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 2007-006338-32.	A6
90	2010-020338-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis: 2010-020338-25.	A1
91	2015-004616-37	PharmNet.Bund, GENENTECH Inc. An open-label, multicenter, biomarker study to explore the mechanism of action of ocrelizumab and B-cell biology in patients with relapsing multiple sclerosis or primary progressive multiple sclerosis: 2015-004616-37.	A3
92	2015-005597-38	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis who have a suboptimal response to an adequate course of disease-modifying treatment: 2015-005597-38.	A3
93	2016-002937-31	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. An Open-Label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of Ocrelizumab in patients with early stage relapsing remitting multiple sclerosis: 2016-002937-31.	A3

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-183 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-183 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPERA I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele / Fragestellung: Die Fragestellung der Studie war, ob Ocrelizumab (600 mg IV alle 24 Wochen) im primären und nachrangig in den sekundären definierten Wirksamkeitsendpunkten einer Behandlung mit IFN beta-1a (44 µg SC 3-mal wöchentlich) in Patienten mit RMS überlegen ist. Weiterhin sollte die Sicherheit und Verträglichkeit von Ocrelizumab untersucht werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Schubrate <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) • Anzahl T1 Gd-anreichernde Läsionen • Anzahl neuer und/oder vergrößerter T2 hyperintenser bzw. heller Läsionen • Patienten mit Behinderungsrückgang mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) • Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) • Anzahl neuer T1 hypointenser bzw. dunkler Läsionen • Behinderungsprogression mittels MSFC seit Studienbeginn • Prozentuale Änderung des Gehirnvolumens • Änderung der Lebensqualität mittels des SF-36 Summenscores körperliche Gesundheit seit Studienbeginn • Patienten mit keinerlei Krankheitsaktivität (NEDA) <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Pharmakokinetik / Pharmakodynamik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik <p>Statistische Hypothese: Folgende Hypothesen wurden getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0 (Nullhypothese): keine statistisch signifikanten Unterschiede in der jährlichen Schubrate zwischen der Ocrelizumab-Gruppe (OCR) und der IFN beta-1a-Gruppe (IFN) während der verblindeten, Doppel-Dummy-Behandlungsphase • H1 (Alternativhypothese): statistisch signifikanter Unterschied in der jährlichen Schubrate zwischen der Ocrelizumab und der IFN während der verblindeten, Doppel-Dummy-Behandlungsphase <p>Die „Jährliche Schubrate“ zwischen der Ocrelizumab und der IFN wurde über ein negatives Binomialmodell adjustiert für Region I und EDSS zu Studienbeginn verglichen. Ocrelizumab gilt als überlegen, wenn der zweiseitige Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ statistisch signifikant zugunsten von Ocrelizumab war.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet. Die Hypothesentests wurden für multiples Testen angepasst.</p>

Methoden		
3	Studiendesign	---
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, verblindete, Doppel-Dummy-Studie; parallele Gruppenzuteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu IFN beta-1a (SC Injektion 44 µg SC 3-mal wöchentlich) + Placebo <u>oder</u> Ocrelizumab (IV Infusion 600 mg alle 24 Wochen) + Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Studienprotokoll WA21092 Version C Datum: 15. Juni 2012 relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein-/ Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschluss von Patienten mit experimenteller Vorbehandlung der MS ○ Einschluss von Patienten mit Magnetresonanztomographie (MRT)- Kontrastmittelunverträglichkeit ○ Therapien mit Interferonen beta, Glatimareracetat und andere zugelassene immunmodulierende Therapien dürfen bis zur Randomisierung eingenommen werden ○ Einschluss von Patienten mit Dimethylfumarat (Tecfidera)-Behandlung nach 24 Wochen-Wash-Out ○ Einschluss von Patienten mit Methylprednisolon-Kontraindikation (diese erhalten eine äquivalente Dosis eines alternativen Kortikosteroids als Prämedikation vor Ocrelizumab-Infusion) <p>Studienprotokoll WA21092 Version D Datum: 14. März 2013 relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OLE • Einführung zusätzlicher Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit keinerlei Krankheitsaktivität ○ Langzeitsicherheit und -wirksamkeit in der OLE-Studienphase • Klärung der Berechnung der Behinderungsprogression mittels EDSS (mit Bestätigung) <p>Studienprotokoll WA21092 Version E Datum: 4. September 2014 relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Methoden nach Vorgabe der EMA: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung von Endpunktdefinition, -hierarchisierung und –auswertung ○ Änderung des Zeitpunkts der Datenbanksperre und der Entblindung der Studienzentren und Prüferärzte
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, schriftliche Teilnahme Einwilligung abzugeben und Studienplan zu folgen 2. Alter: 18 – 55 Jahre 3. RMS-Diagnose nach den überarbeiteten McDonald Kriterien (2010) 4. mindestens 2 dokumentierte Schübe in den letzten 2 Jahren oder mindestens 1 dokumentierter Schub im letzten Jahr vor Screening

		<p>(aber nicht innerhalb 30 Tage vor dem Screening)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Neurologisch stabil (≥ 30 Tage) 6. EDSS: 0 – 5,5 7. MRT-Aufnahme des Gehirns mit dokumentieren Anormalitäten 8. Adäquate Verhütung bei fortpflanzungsfähigen Teilnehmern <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primär progrediente MS (PPMS) 2. Patienten mit EDSS $\leq 2,0$ und Erkrankungsdauer ≥ 10 Jahre 3. Kontraindikation für MRT-Aufnahmen (z.B. Herzschrittmacher) 4. MS-ähnliche neurologische Erkrankungen (z.B. Neuromyelitis optica, Lyme-Krankheit) <p><u>gesundheitsbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Eine gleichzeitige Erkrankung, die die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva erfordert 7. Aktive primäre oder sekundäre Immunschwäche (auch in der Vorgeschichte) 8. Kein peripherer Venenzugang 9. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper 10. Erhebliche oder unkontrollierte somatische Erkrankungen oder andere signifikante Erkrankungen 11. Kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) III oder IV) 12. Eine bekannte aktive bakterielle, virale, fungale oder mykobakterielle Infektion oder eine andere Infektion 13. Infektionen, die innerhalb der letzten 4 Wochen zu stationärer Aufnahme und IV Antibiotika geführt haben oder Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 2 Wochen 14. Vorliegen von wiederkehrenden oder chronischen Infektionen (z.B. Humanes Immunschwächevirus (HIV), Syphilis, Tuberkulose), auch in der Vorgeschichte 15. Progressive Multifocale Leukoencephalopathie (PML) in der Vorgeschichte 16. Vorgeschichte maligner Erkrankungen 17. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte (innerhalb 24 Wochen vor Studienbeginn) 18. Vorliegen einer Gerinnungsstörung (auch in der Vorgeschichte) <p><u>medikamentenbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 19. Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Studienbeginn 20. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von 24 Wochen seit dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs 21. Kontraindikation/Unverträglichkeit für orale oder intravenöse Kortikosteroide 22. Kontraindikation für IFN beta-1a oder Inkompatibilität bzgl. Gebrauch von IFN beta-1a 23. Behandlung mit instabiler Dosierung von Dalfampridin (Ampyra®) 24. Vorhergehende B-Zellen-gerichtete Therapie 25. Systemische Kortikosteroidtherapie innerhalb von 4 Wochen 26. Vorhergehende Behandlung mit Alemtuzumab (Campath), anti-
--	--	---

		<p>CD4, Cladribin, Mitoxantron, Daclizumab, Teriflunomid, Laquinimod, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarkstransplantation</p> <p>27. Behandlung mit Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, oder Natalizumab innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening</p> <p>28. Behandlung mit Fingolimod (Gilenya®) oder anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Rezeptor Modulatoren oder BG12</p> <p>29. Behandlung mit Immunglobulin (Ig) innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening</p> <p><u>laborbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>30. Positiver Befund für beta humanes Choriongonadotropin (β-hCG)</p> <p>31. Positiver Screeningtest für Hepatitis B oder C</p> <p>32. Positiver Reagin Befund</p> <p>33. CD4-Zahl $< 300/\mu\text{L}$</p> <p>34. AST/SGOT- oder ALT/SGPT-Wert $\geq 2,0 \times$ Obergrenze für die Normalwerte (ULN)</p> <p>35. Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ ($< 100 \times 10^9/\text{l}$)</p> <p>36. Serumlevel IgG 18% unter Untergrenze für die Normalwerte (LLN) (für Zentrallabor IgG $< 4,6 \text{ g/l}$)</p> <p>37. Serumlevel IgM 8% unter Untergrenze für die Normalwerte (für Zentrallabor IgM $< 0,37 \text{ g/l}$)</p> <p>38. Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd / Genentech Inc.</p> <p>OPERA I wurde in 32 Ländern und 141 Studienzentren durchgeführt: Argentinien (3), Australien (1), Österreich (1), Belgien (3), Bulgarien (5), Brasilien (3), Schweiz (2), Chile (1), Tschechien (6), Deutschland (10), Spanien (4), Estland (2), Finnland (1), Frankreich (5), Großbritannien (2), Ungarn (3), Israel (1), Italien (4), Litauen (3), Lettland (2), Mexiko (2), Niederlande (1), Peru (4), Polen (4), Portugal (1), Russland (11), Serbien (3), Slowakei (4), Tunesien (3), Ukraine (5), Südafrika (1), USA (40)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Administration:</p> <p>Im Ocrelizumab-Arm erhielten die Patienten 600 mg Ocrelizumab als intravenöse Infusion alle 24 Wochen. Zusätzlich wurde im Doppel-Dummy-Design ein äußerlich identisches Placebo zu IFN beta-1a 3-mal wöchentlich subkutan injiziert. Im IFN beta-1a-Arm erhielten die Patienten 44 μg IFN beta-1a als subkutane Injektion 3-mal wöchentlich. Auch hier wurde zusätzlich ein äußerlich identisches Placebo zu Ocrelizumab (IV Infusion alle 24 Wochen) gegeben.</p> <p>Die erste Ocrelizumab/Placebo-Gabe bestand aus zwei IV Infusionen mit je 300 mg Ocrelizumab/ Placebo im Abstand von 14 Tagen (Tag 1, Tag 15). Alle folgenden Dosen bestanden aus einer einzigen IV Infusion 600mg Ocrelizumab/ Placebo.</p> <p>Patienten erhielten ca. 30 Minuten vor jeder Infusion 100 mg IV Methylprednisolon (oder eine äquivalente Dosis eines alternativen Kortikosteroids) genauso wie andere optionale Prämedikationsbehandlungen, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu reduzieren.</p> <p>Nach jeder Infusion wurden die Patienten noch für mindestens 1 Stunde beobachtet.</p> <p>Ebenso erhielten die Patienten IFN beta-1a/ Placebo in gebrauchsfertigen Spritzen, welche am Tag 1 unter Aufsicht/Anleitung von medizinischem Studienpersonal subkutan injiziert wurden. Alle folgenden Injektionen wurden von den Patienten selbst dreimal die Woche</p>

		vorgenommen. Die Dosierung von IFN beta-1a wurde in den ersten 5 Studienwochen schrittweise erhöht Als Bedarfsmedikation konnten zudem systemische Kortikosteroide für die Schubbehandlung eingesetzt werden.
6	Zielkriterien	---
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> „Jährliche Schubrate“ <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) Anzahl T1 Gd-anreichernde Läsionen Anzahl neuer und/oder vergrößerter T2 hyperintenser bzw. heller Läsionen Patienten mit Behinderungsrückgang mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) Anzahl neuer T1 hypointenser bzw. dunkler Läsionen Behinderungsprogression mittels MSFC seit Studienbeginn Prozentuale Änderung des Gehirnvolumens Änderung in Lebensqualität mittels des SF-36 Summenscores körperliche Gesundheit seit Studienbeginn Patienten mit keinerlei Krankheitsaktivität <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <p>Verträglichkeitsendpunkte</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 10 planmäßige Bewertungsbesuche (zu Studienbeginn, Woche 2, Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen) Neurologische Untersuchungen, EDSS und MSFC zu Studienbeginn, Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen MRI zu Studienbeginn und anschließend alle 24 Wochen SF-36 zu Studienbeginn und anschließend alle 48 Wochen Sicherheitsbewertung zu jedem Besuch <p>Zusätzlich Telefoninterviews zu Woche 8 und anschließend alle 4 Wochen zur Bestimmung neuer oder sich verschlechternder neurologischer Symptome, die einen ungeplanten Besuch rechtfertigten und um Daten über mögliche Infektionsereignisse zu sammeln.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie OPERA I wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt „Jährliche Schubrate“ bezieht. Bei einer erwarteten relativen Risikoreduktion von 50 % unter Ocrelizumab für diesen Endpunkt, der auf einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bewertet wird, wurde die erforderliche Fallzahl mit 400 Patienten pro Arm berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate von 20 % liegt die statistische Power

		des Vergleichs bei etwa 84 %. Für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS mit einer erwarteten relativen Risikoreduktion von 30 % unter Ocrelizumab, der auf einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bewertet wird, wurde die erforderliche Fallzahl für gepoolte Analysen mit 400 Patienten pro Arm und Studie berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate von 20 % liegt die statistische Power des Vergleichs bei etwa 80 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in Blöcken (4 Patienten je Stratum) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region I (USA versus ROW) und EDSS zu Studienbeginn (< 4,0 versus ≥ 4,0).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden durch das medizinische Studienpersonal an Hand a priori definierter Ein-/ Ausschlusskriterien nach Screening in die Studie aufgenommen. Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	---
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	OPERA I ist eine randomisierte, verblindete, Phase III-Studie mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach dem Ende der 96-wöchigen Behandlungsphase verblindet, um die Verblindung der letzten 24 Wochen-Bestätigung der Behinderungsprogression mittels EDSS zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist, über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.
11b	Falls relevant, Beschreibung	OPERA I hatte ein Doppel-Dummy-Design um die Verblindung von

	der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Patienten und medizinischem Personal zu gewährleisten.</p> <p>Im Ocrelizumab-Arm erhielten die Patienten 600 mg Ocrelizumab als intravenöse Infusion alle 24 Wochen. Zusätzlich wurde im Doppel-Dummy-Design ein äußerlich identisches Placebo zu IFN beta-1a 3-mal wöchentlich subkutan injiziert. Im IFN beta-1a-Arm erhielten die Patienten 44 µg IFN beta-1a als subkutane Injektion 3-mal wöchentlich. Auch hier wurde zusätzlich ein äußerlich identisches Placebo zu Ocrelizumab (IV Infusion alle 24 Wochen) gegeben.</p>
12	Statistische Methoden	---
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Auswertung des primären Endpunkts basierte auf der intention-to-treat (ITT)-Population. Die „Jährliche Schubrate“ zwischen der Ocrelizumab und der IFN wurde über ein negatives Binomialmodell stratifiziert für Region I und EDSS zu Studienbeginn ermittelt und um die Medikationsdauer angepasst.</p> <p>Die Signifikanz des primären und der sekundären Endpunkte wurden über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ geprüft.</p> <p>Für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ wurde die adjustierte Schubrate pro Studienarm, das 95% Konfidenzintervall (95% KI) und der p-Wert dargestellt. Ebenso wurden unadjustierte Werte berichtet.</p> <p>Des Weiteren wurde für den primären Endpunkt eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung mit per-protocol (PP)-Population • Auswertung mit Safety-Population • Auswertung adjustiert um zusätzliche Kovariaten • Auswertung mit Poisson Modell • Verschiedene Ersetzungsmethoden fehlender Beobachtungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Imputation ○ Einfache Imputation <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet. Die Hypothesentests wurden für multiples Testen angepasst. Die sekundären Endpunkte Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung) und Behinderungsrückgang mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) wurden über eine gepoolte Analyse ermittelt.</p> <p>Des Weiteren wurde für die sekundären Endpunkte Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung) eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung mit PP-Population • Auswertung adjustiert um zusätzliche Kovariaten • Verschiedene Ersetzungsmethoden fehlender Beobachtungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Imputation ○ Einfache Imputation <p>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Safety-Population. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv in jedem Studienarm zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte „Jährliche Schubrate“ und Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung) wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <p>Alter</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 40 Jahre • ≥ 40 Jahre <p>Geschlecht</p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich

		<ul style="list-style-type: none"> · weiblich Ethnie <ul style="list-style-type: none"> · weiß · andere Körpergewicht <ul style="list-style-type: none"> · ≥ 75 kg · < 75 kg Geografische Region <ul style="list-style-type: none"> · EU/Schweiz/Norwegen · ROW EDSS zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> · $< 4,0$ · $\geq 4,0$ Gd-anreichernde T1 Läsionen zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> · 0 · > 0 Body Mass Index (BMI) <ul style="list-style-type: none"> · < 25 · ≥ 25
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	---
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	a) Anzahl der <u>randomisierten</u> Patienten Ocrelizumab (OCR, N = 410) IFN beta-1a (IFN, N = 411) b) Anzahl der <u>behandelten</u> Patienten Ocrelizumab (OCR, N = 408) IFN beta-1a (IFN, N = 409) c) Anzahl der <u>ausgewerteten</u> Patienten Ocrelizumab (OCR, N = 410) IFN beta-1a (IFN, N = 411)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (erster Patienten randomisiert): 31.08.2011 letzter Patienten randomisiert: 14.02.2013 klinischer Datenschnitt: 02.04.2015 Doppelblinde Phase: Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

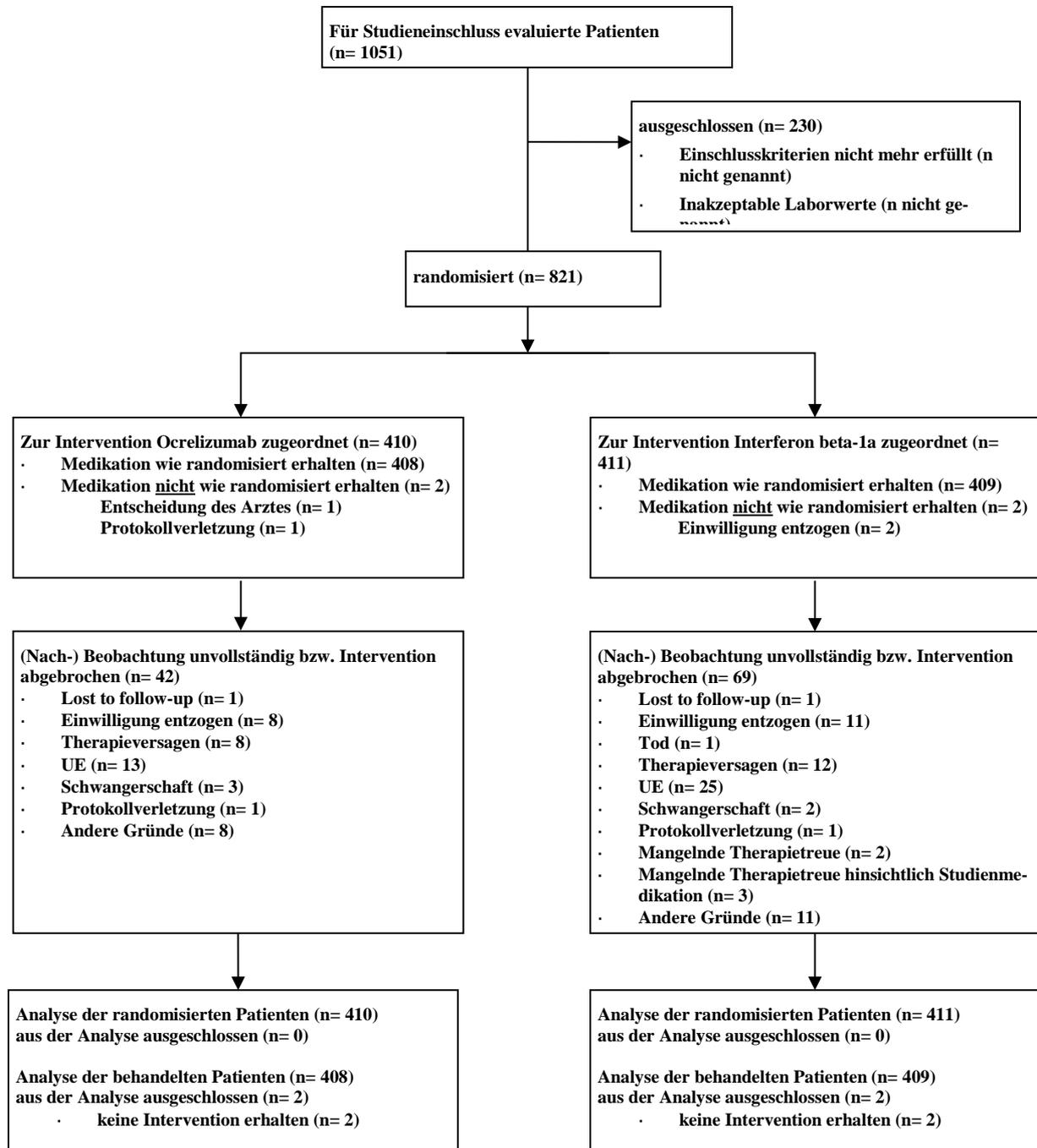


Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPERA II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele / Fragestellung: Die Fragestellung der Studie war, ob Ocrelizumab (600 mg IV alle 24 Wochen) im primären und nachrangig in den sekundären definierten Wirksamkeitsendpunkten einer Behandlung mit IFN beta-1a (44 µg SC 3-mal wöchentlich) in Patienten mit RMS überlegen ist. Weiterhin sollte die Sicherheit und Verträglichkeit von Ocrelizumab untersucht werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • „Jährliche Schubrate“ <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) • Anzahl T1 Gd-anreichernde Läsionen • Anzahl neuer und/oder vergrößerter T2 hyperintenser bzw. heller Läsionen • Patienten mit Behinderungsrückgang mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) • Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) • Anzahl neuer T1 hypointenser bzw. dunkler Läsionen • Behinderungsprogression mittels MSFC seit Studienbeginn • Prozentuale Änderung des Gehirnvolumens • Änderung der Lebensqualität mittels des SF-36 Summenscores körperliche Gesundheit seit Studienbeginn • Patienten mit keinerlei Krankheitsaktivität <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Pharmakokinetik / Pharmakodynamik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik <p>Statistische Hypothese: Folgende Hypothesen wurden getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0 (Nullhypothese): keine statistisch signifikanten Unterschiede in der jährlichen Schubrate zwischen der Ocrelizumab-Gruppe (OCR) und der IFN beta-1a-Gruppe (IFN) während der verblindeten, Doppel-Dummy-Behandlungsphase • H1 (Alternativhypothese): statistisch signifikanter Unterschied in der jährlichen Schubrate zwischen der Ocrelizumab und der IFN während der verblindeten, Doppel-Dummy-Behandlungsphase <p>Die „Jährliche Schubrate“ zwischen der Ocrelizumab und der IFN wurde über ein negatives Binomialmodell adjustiert für Region I und EDSS zu Studienbeginn verglichen. Ocrelizumab gilt als überlegen, wenn der zweiseitige Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ statistisch signifikant zugunsten von Ocrelizumab war.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet. Die Hypothesentests wurden für multiples Testen angepasst.</p>

Methoden		
3	Studiendesign	---
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, verblindete, Doppel-Dummy-Studie; parallele Gruppenzuteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu IFN beta-1a (SC Injektion 44 µg SC 3-mal wöchentlich) + Placebo <u>oder</u> Ocrelizumab (IV Infusion 600 mg alle 24 Wochen) + Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Studienprotokoll WA21093 Version B Datum: 15. Juni 2012 relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ein-/ Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschluss von Patienten mit experimenteller Vorbehandlung der MS ○ Einschluss von Patienten mit Magnetresonanztomographie (MRT)- Kontrastmittelunverträglichkeit ○ Therapien mit Interferonen beta, Glatimareracetat und andere zugelassene immunmodulierende Therapien dürfen bis zur Randomisierung eingenommen werden ○ Einschluss von Patienten mit Dimethylfumarat (Tecfidera)-Behandlung nach 24 Wochen-Wash-Out ○ Einschluss von Patienten mit Methylprednisolon-Kontraindikation (diese erhalten eine äquivalente Dosis eines alternativen Kortikosteroids als Prämedikation vor Ocrelizumab-Infusion) <p>Studienprotokoll WA21093 Version C Datum: 28. März 2013 relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> · OLE · Einführung zusätzlicher Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit keinerlei Krankheitsaktivität ○ Langzeitsicherheit und -wirksamkeit in der OLE-Studienphase · Klärung der Berechnung der Behinderungsprogression mittels EDSS (mit Bestätigung) <p>Studienprotokoll WA21093 Version D Datum: 4. September 2014 relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Aktualisierung der statistischen Methoden nach Vorgabe der EMA: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung von Endpunktdefinition, -hierarchisierung und –auswertung ○ Änderung des Zeitpunkts der Datenbanksperrung und der Entblindung der Studienzentren und Prüfarzte
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, schriftliche Teilnahme Einwilligung abzugeben und Studienplan zu folgen 2. Alter: 18 – 55 Jahre 3. RMS-Diagnose nach den überarbeiteten McDonald Kriterien (2010) 4. mindestens 2 dokumentierte Schübe in den letzten 2 Jahren oder

		<p>mindestens 1 dokumentierter Schub im letzten Jahr vor Screening (aber nicht innerhalb 30 Tage vor dem Screening)</p> <p>5. Neurologisch stabil (≥ 30 Tage)</p> <p>6. EDSS: 0 – 5,5</p> <p>7. MRT-Aufnahme des Gehirns mit dokumentieren Anormalitäten</p> <p>8. Adäquate Verhütung bei fortpflanzungsfähigen Teilnehmern</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Primär progrediente MS (PPMS)</p> <p>2. Patienten mit EDSS $\leq 2,0$ und Erkrankungsdauer ≥ 10 Jahre</p> <p>3. Kontraindikation für MRT-Aufnahmen (z.B. Herzschrittmacher)</p> <p>4. MS-ähnliche neurologische Erkrankungen (z.B. Neuromyelitis optica, Lyme-Krankheit)</p> <p><u>gesundheitsbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>5. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>6. Eine gleichzeitige Erkrankung, die die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva erfordert</p> <p>7. Aktive primäre oder sekundäre Immunschwäche (auch in der Vorgeschichte)</p> <p>8. Kein peripherer Venenzugang</p> <p>9. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper</p> <p>10. Erhebliche oder unkontrollierte somatische Erkrankungen oder andere signifikante Erkrankungen</p> <p>11. Kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) III oder IV)</p> <p>12. Eine bekannte aktive bakterielle, virale, fungale oder mykobakterielle Infektion oder eine andere Infektion</p> <p>13. Infektionen, die innerhalb der letzten 4 Wochen zu stationärer Aufnahme und IV Antibiotika geführt haben oder Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 2 Wochen</p> <p>14. Vorliegen von wiederkehrenden oder chronischen Infektionen (z.B. Humanes Immunschwächevirus (HIV), Syphilis, Tuberkulose), auch in der Vorgeschichte</p> <p>15. Progressive Multifocale Leukoencephalopathie (PML) in der Vorgeschichte</p> <p>16. Vorgeschichte maligner Erkrankungen</p> <p>17. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte (innerhalb 24 Wochen vor Studienbeginn)</p> <p>18. Vorliegen einer Gerinnungsstörung (auch in der Vorgeschichte)</p> <p><u>medikamentenbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>19. Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Studienbeginn</p> <p>20. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von 24 Wochen seit dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs</p> <p>21. Kontraindikation/Unverträglichkeit für orale oder intravenöse Kortikosteroide</p> <p>22. Kontraindikation für IFN beta-1a oder Inkompatibilität bzgl. Gebrauch von IFN beta-1a</p> <p>23. Behandlung mit instabiler Dosierung von Dalfampridin (Ampyra®)</p> <p>24. Vorhergehende B-Zellen-gerichtete Therapie</p> <p>25. Systemische Kortikosteroidtherapie innerhalb von 4 Wochen</p> <p>26. Vorhergehende Behandlung mit Alemtuzumab (Campath), anti-CD4, Cladribin, Mitoxantron, Daclizumab, Teriflunomid, Laquinimod, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarkstransplantation</p>
--	--	--

		<p>27. Behandlung mit Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, oder Natalizumab innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening</p> <p>28. Behandlung mit Fingolimod (Gilenya®) oder anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Rezeptor Modulatoren oder BG12</p> <p>29. Behandlung mit Immunglobulin (Ig) innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening</p> <p><u>laborbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>30. Positiver Befund für beta humanes Choriongonadotropin (β-hCG)</p> <p>31. Positiver Screeningtest für Hepatitis B oder C</p> <p>32. Positiver Reagin Befund</p> <p>33. CD4-Zahl $< 300/\mu\text{L}$</p> <p>34. AST/SGOT- oder ALT/SGPT-Wert $\geq 2,0 \times$ Obergrenze für die Normalwerte (ULN)</p> <p>35. Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ ($< 100 \times 10^9/\text{l}$)</p> <p>36. Serumlevel IgG 18% unter Untergrenze für die Normalwerte (LLN) (für Zentrallabor IgG $< 4,6 \text{ g/l}$)</p> <p>37. Serumlevel IgM 8% unter Untergrenze für die Normalwerte (für Zentrallabor IgM $< 0,37 \text{ g/l}$)</p> <p>38. Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd / Genentech Inc.</p> <p>OPERA II wurde in 24 Ländern und 166 Studienzentren durchgeführt:</p> <p>Argentinien (2), Belgien (1), Bulgarien (4), Bosnien-Herzegowina (2), Weißrussland (4), Brasilien (3), Kanada (8), Tschechische Republik (4), Deutschland (10), Spanien (10), Frankreich (7), Vereinigtes Königreich (4), Kroatien (4), Irland (1), Italien (10), Mexiko (6), Norwegen (1), Polen (9), Russland (9), Slowakei (3), Schweden (4), Türkei (8), Ukraine (4), USA (48).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Administration:</p> <p>Im Ocrelizumab-Arm erhielten die Patienten 600 mg Ocrelizumab als intravenöse Infusion alle 24 Wochen. Zusätzlich wurde im Doppel-Dummy-Design ein äußerlich identisches Placebo zu IFN beta-1a 3-mal wöchentlich subkutan injiziert. Im IFN beta-1a-Arm erhielten die Patienten 44 μg IFN beta-1a als subkutane Injektion 3-mal wöchentlich. Auch hier wurde zusätzlich ein äußerlich identisches Placebo zu Ocrelizumab (IV Infusion alle 24 Wochen) gegeben.</p> <p>Die erste Ocrelizumab/Placebo-Gabe bestand aus zwei IV Infusionen mit je 300 mg Ocrelizumab/ Placebo im Abstand von 14 Tagen (Tag 1, Tag 15). Alle folgenden Dosen bestanden aus einer einzigen IV Infusion 600mg Ocrelizumab/ Placebo.</p> <p>Patienten erhielten ca. 30 Minuten vor jeder Infusion 100 mg IV Methylprednisolon (oder eine äquivalente Dosis eines alternativen Kortikosteroids) genauso wie andere optionale Prämedikationsbehandlungen, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu reduzieren.</p> <p>Nach jeder Infusion wurden die Patienten noch für mindestens 1 Stunde beobachtet.</p> <p>Ebenso erhielten die Patienten IFN beta-1a/ Placebo in gebrauchsfertigen Spritzen, welche am Tag 1 unter Aufsicht/Anleitung von medizinischem Studienpersonal subkutan injiziert wurden. Alle folgenden Injektionen wurden von den Patienten selbst dreimal die Woche vorgenommen.</p> <p>Die Dosierung von IFN beta-1a wurde in den ersten 5 Studienwochen schrittweise erhöht.</p>

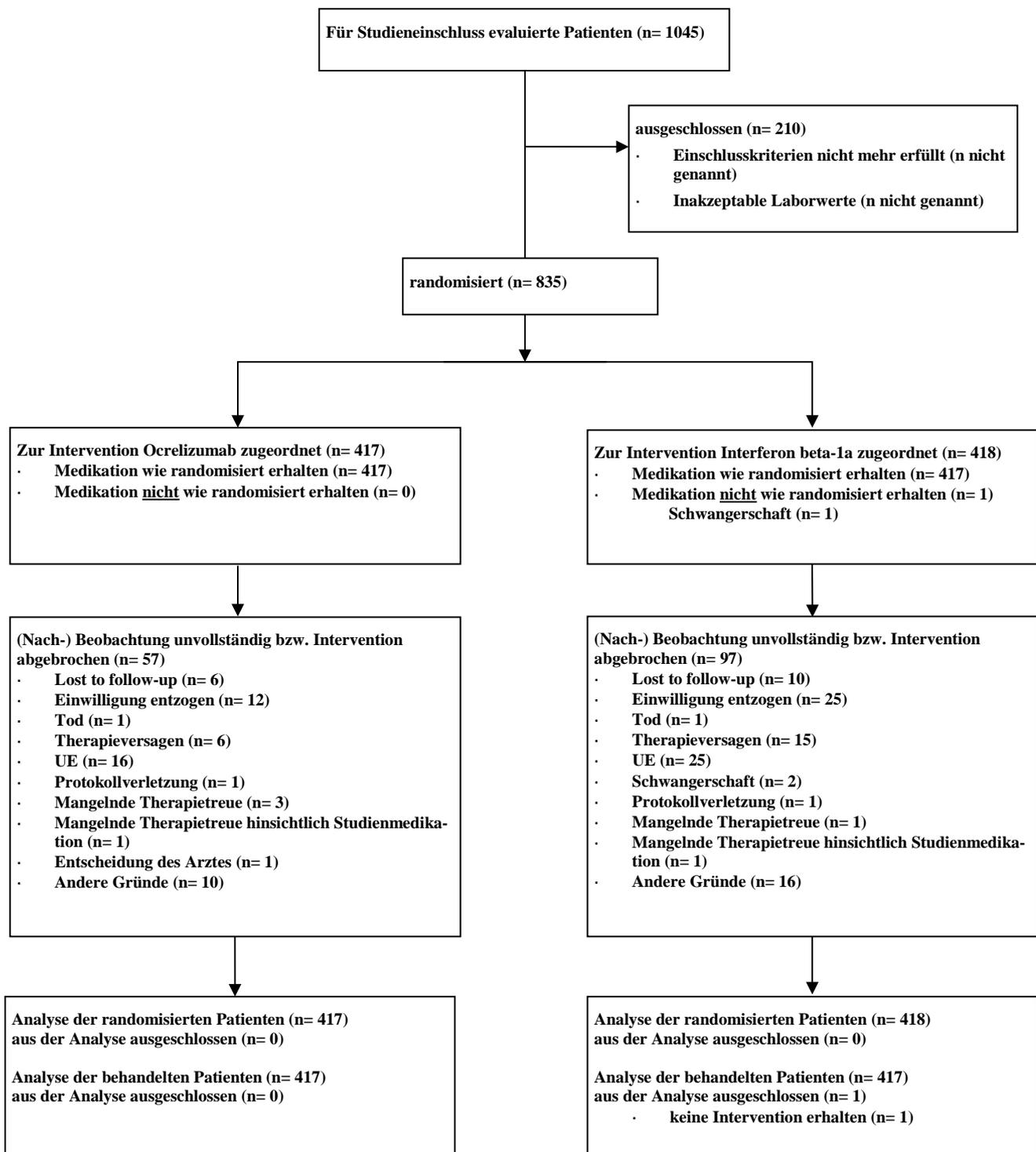
		Als Bedarfsmedikation konnten zudem systemische Kortikosteroide für die Schubbehandlung eingesetzt werden.
6	Zielkriterien	---
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> „Jährliche Schubrate“ <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) Anzahl T1 Gd-anreichernde Läsionen Anzahl neuer und/oder vergrößerter T2 hyperintenser bzw. heller Läsionen Patienten mit Behinderungsrückgang mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) (gepoolte Analyse) Anzahl neuer T1 hypointenser bzw. dunkler Läsionen Behinderungsprogression mittels MSFC seit Studienbeginn Prozentuale Änderung des Gehirnvolumens Änderung in Lebensqualität mittels des SF-36 Summenscores körperliche Gesundheit seit Studienbeginn Patienten mit keinerlei Krankheitsaktivität <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <p>Verträglichkeitsendpunkte</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 10 planmäßige Bewertungsbesuche (zu Studienbeginn, Woche 2, Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen) Neurologische Untersuchungen, EDSS und MSFC zu Studienbeginn, Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen MRI zu Studienbeginn und anschließend alle 24 Wochen SF-36 zu Studienbeginn und anschließend alle 48 Wochen Sicherheitsbewertung zu jedem Besuch <p>Zusätzlich Telefoninterviews zu Woche 8 und anschließend alle 4 Wochen zur Bestimmung neuer oder sich verschlechternder neurologischer Symptome, die einen ungeplanten Besuch rechtfertigten und um Daten über mögliche Infektionseignisse zu sammeln.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Studie OPERA II wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt „Jährliche Schubrate“ bezieht. Bei einer erwarteten relativen Risikoreduktion von 50 % unter Ocrelizumab für diesen Endpunkt, der auf einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bewertet wird, wurde die erforderliche Fallzahl mit 400 Patienten pro Arm berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate von 20 % liegt die statistische Power des Vergleichs bei etwa 84 %.</p> <p>Für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS mit einer erwarteten relativen Risikoreduktion von 30 % unter Ocrelizumab, der auf einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bewertet wird, wurde die erforderliche Fallzahl für gepoolte Analysen mit 400 Patienten pro Arm und Studie berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate von 20 % liegt die statistische Power des Vergleichs bei etwa 80 %.</p>

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in Blöcken (4 Patienten je Stratum) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (USA versus ROW) und EDSS zu Studienbeginn (< 4,0 versus ≥ 4,0).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden durch das medizinische Studienpersonal an Hand a priori definierter Ein-/ Ausschlusskriterien nach Screening in die Studie aufgenommen. Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	---
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	OPERA II ist eine randomisierte, verblindete, Phase III-Studie mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach dem Ende der 96-wöchigen Behandlungsphase verblindet, um die Verblindung der letzten 24 Wochen-Bestätigung der Behinderungsprogression mittels EDSS zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	OPERA II hatte ein Doppel-Dummy-Design um die Verblindung von Patienten und medizinischem Personal zu gewährleisten. Im Ocrelizumab-Arm erhielten die Patienten 600 mg Ocrelizumab als intravenöse Infusion alle 24 Wochen. Zusätzlich wurde im Doppel-Dummy-Design ein äußerlich identisches Placebo zu IFN beta-1a 3-mal wöchentlich subkutan injiziert. Im IFN beta-1a-Arm erhielten die Patienten 44 µg IFN beta-1a als subkutane Injektion 3-mal wöchentlich. Auch hier wurde zusätzlich ein äußerlich identisches Placebo zu Ocrelizumab (IV Infusion alle 24 Wochen) gegeben.
12	Statistische Methoden	---

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Auswertung des primären Endpunkts basierte auf der intention-to-treat (ITT)-Population. Die „Jährliche Schubrate“ zwischen der Ocrelizumab und der IFN wurde über ein negatives Binomialmodell stratifiziert für Region I und EDSS zu Studienbeginn ermittelt und um die Medikationsdauer angepasst.</p> <p>Die Signifikanz des primären und der sekundären Endpunkte wurden über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ geprüft.</p> <p>Für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ wurde die adjustierte Schubrate pro Studienarm, das 95% Konfidenzintervall (95% KI) und der p-Wert dargestellt. Ebenso wurden unadjustierte Werte berichtet.</p> <p>Des Weiteren wurde für den primären Endpunkt eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Auswertung mit per protocol (PP)-Population · Auswertung mit Safety-Population · Auswertung adjustiert um zusätzliche Kovariaten · Auswertung mit Poisson Modell · Verschiedene Ersetzungsmethoden fehlender Beobachtungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Imputation ○ Einfache Imputation <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet. Die Hypothesentests wurden für multiples Testen angepasst. Die sekundären Endpunkte Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung) und Behinderungsrückgang mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) wurden über eine gepoolte Analyse ermittelt.</p> <p>Des Weiteren wurde für die sekundären Endpunkte Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung) eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Auswertung mit PP-Population · Auswertung adjustiert um zusätzliche Kovariaten · Verschiedene Ersetzungsmethoden fehlender Beobachtungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Imputation ○ Einfache Imputation <p>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Safety-Population. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv in jedem Studienarm zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte „Jährliche Schubrate“ und Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung) wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <p>Alter</p> <ul style="list-style-type: none"> · < 40 Jahre · ≥ 40 Jahre <p>Geschlecht</p> <ul style="list-style-type: none"> · männlich · weiblich <p>Ethnie</p> <ul style="list-style-type: none"> · weiß · andere <p>Körpergewicht</p> <ul style="list-style-type: none"> · ≥ 75 kg · < 75 kg <p>Geografische Region</p> <ul style="list-style-type: none"> · EU/Schweiz/Norwegen · ROW <p>EDSS zu Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> · < 4,0

		<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 4,0$ Gd-anreichernde T1 Läsionen zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • 0 • > 0 Body Mass Index (BMI) <ul style="list-style-type: none"> • < 25 • ≥ 25
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der <u>randomisierten</u> Patienten Ocrelizumab (OCR, N = 417) IFN beta-1a (IFN, N = 418) b) Anzahl der <u>behandelten</u> Patienten Ocrelizumab (OCR, N = 417) IFN beta-1a (IFN, N = 417) c) Anzahl der <u>ausgewerteten</u> Patienten Ocrelizumab (OCR, N = 417) IFN beta-1a (IFN, N = 418)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (erster Patienten randomisiert): 20.09.2011 letzter Patienten randomisiert: 28.03.2013 klinischer Datenschnitt: 12.05.2015 OLE laufend; Doppelblinde Phase: Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 24 Wochen danach: OLE
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	OLE laufend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für OPERA I und OPERA II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	A
Registereintrag	B
Publikation	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, verblindete, Doppel-Dummy-Studien; parallele Gruppenzuteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu Interferon beta-1a (SC Injektion 44 µg SC 3-mal wöchentlich) + Placebo oder Ocrelizumab (IV Infusion 600 mg alle 24 Wochen) + Placebo.

A, B, C

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels interaktivem Sprach- und Webdialogsystem im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) computergeneriert.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des interaktive Sprach- und Webdialogsystems durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiterer RMS-typischen Charakteristika vergleichbar.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde computergestützt unter Verwendung eines interaktivem Sprach- und Webdialogsystems adäquat durchgeführt. Es handelte sich um ein randomisierte, verblindete Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschübe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen. Es gab einen eigenen Endpunkterheber für neurologische Untersuchungen, EDSS und FSS, der nicht an der medizinischen Betreuung der Patienten beteiligt war und keinen Zugang zu den Patientendaten hatte.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Hauptanalyse der Jährlichen Schubrate eingingen.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde durch einen eigenen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Hauptanalyse der Jährlichen Schubrate eingingen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fortschreiten der Behinderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen. Es gab einen eigenen Endpunkterheber für neurologische Untersuchungen, EDSS und FSS, der nicht an der medizinischen Betreuung der Patienten beteiligt war und keinen Zugang zu den Patientendaten hatte.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression eingingen. Die Zensierung war angemessen.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet durch die EDSS-Endpunkterheber erhoben. In der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einen Wert zu Studienbeginn und zu Woche 96 aufweisen (IFN beta-1a: 579/829 = 70%; Ocrelizumab: 638/827 = 77%). Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 96 den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar wurden die Responderanalysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Depression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamt-studien-population nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einen Wert zu Studienbeginn und zu Woche 96 aufweisen (IFN beta-1a: 579/829 = 70%; Ocrelizumab: 640/827 = 77%). Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 96 den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einen Wert zu Studienbeginn und zu Woche 96 aufweisen (IFN beta-1a: 580/829 = 70%; Ocrelizumab: 640/827 = 77%). Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 96 den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Zwar wurden die Responderanalysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einen Wert zu Studienbeginn und zu Woche 96 aufweisen (IFN beta-1a: 585/829 = 71%; Ocrelizumab: 646/827 = 78%).-Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 96 den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar wurden die Responderanalysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, Phase III-Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Alle Studienbeteiligten waren bis ca. 24 Wochen nach der 96-wöchigen Visite des zuletzt randomisierten Patienten verblindet, um die verblindete Erhebung der letzten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression zu gewährleisten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die vollständige Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte wurde auf Basis der Safety-Population als „as treated“ adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten in der Gesamtpopulation: Ocrelizumab: 825/827 (99,8%) versus INF beta-1a: 826/829 (99,6%)). Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Ocrelizumab oder IFN beta-1a unabhängig ihrer Randomisierung erhielten.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety-Population. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS1 und RMS2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPERA I und OPERA II sind randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Phase III-Studien. Die Studienzentren blieben solange verblindet bis die Patienten in die OLE übergetreten waren. Somit waren die behandelnden Personen mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Todesfälle wurden alle randomisierten Patienten betrachtet.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Mortalität wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation, RMS und RMS2 als niedrig eingestuft.

Anhang 4-G: Abbildungen zu Sensitivitäts-/ergänzende Analysen und Verträglichkeitsendpunkten

Forest Plots

Krankheitsschübe

Zeit bis zum Auftreten eines Schubes

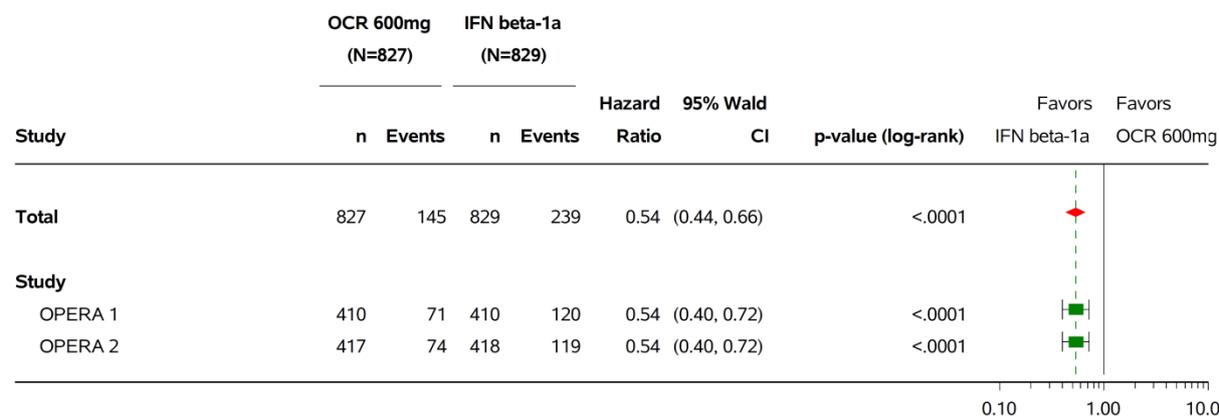
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_PDR_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 23:39

RMS1

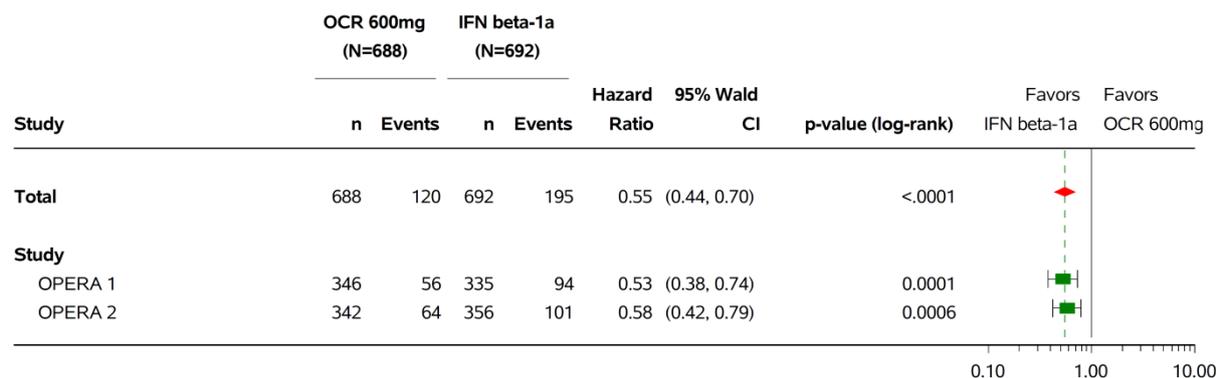
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_PDR_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 19:00

RMS2

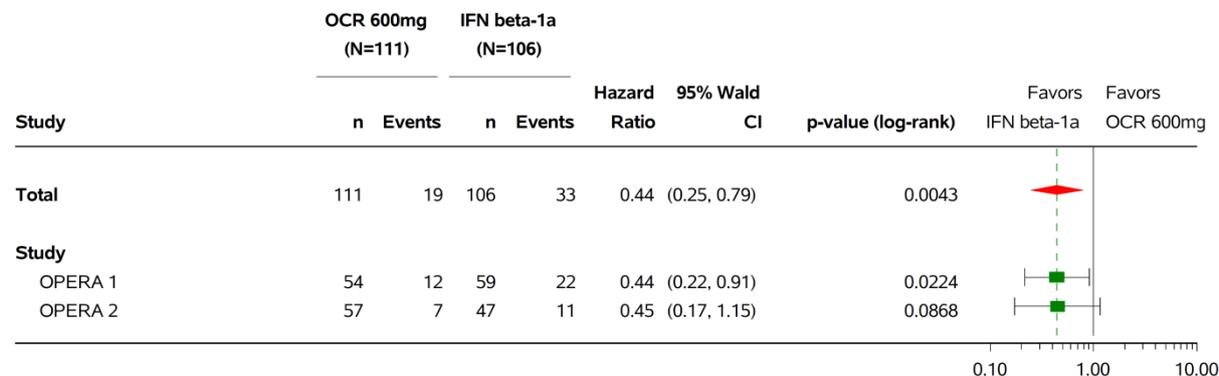
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_PDR_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 13:22

Anteil Patienten ohne Schub

Aufgrund der Verbesserungssymptomatik von Schubfreiheit sind Werte > 1 als Ergebnisse zugunsten von Ocrelizumab zu werten.

Gesamtstudienpopulation

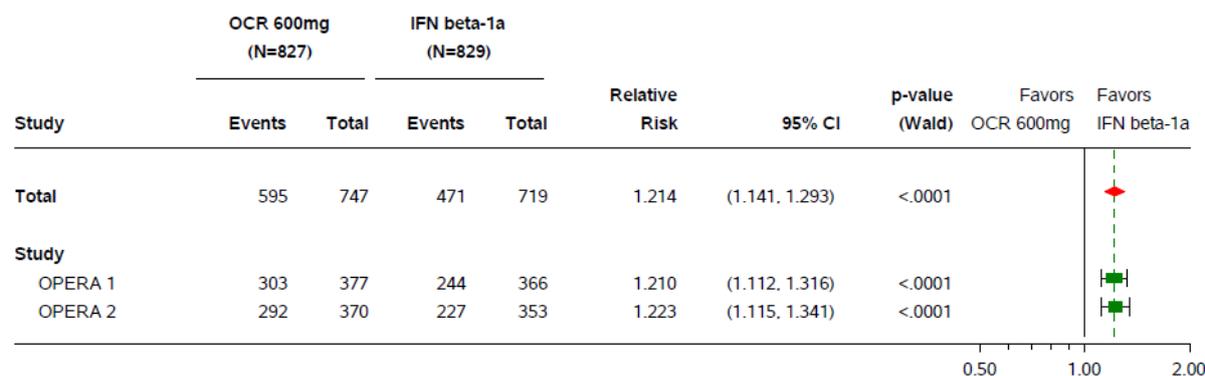
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'Relapse-Free'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

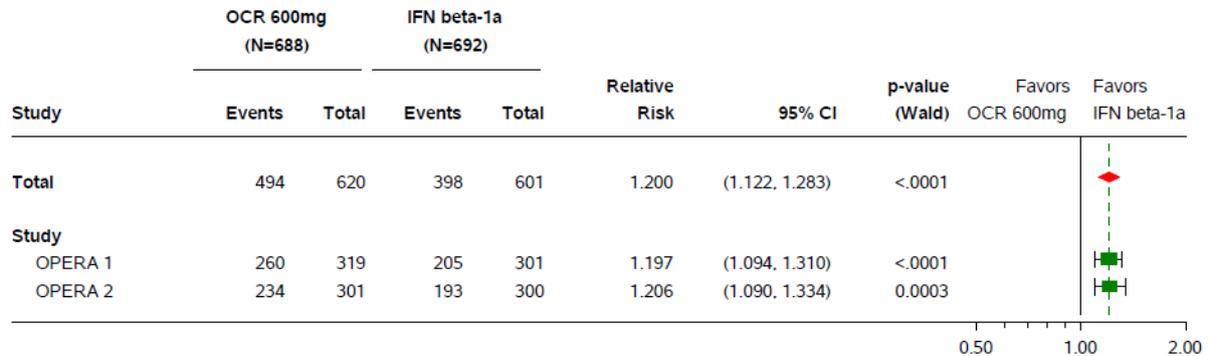
Forest Plot for 'Relapse-Free' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_PDRFREE_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 18:33

RMS1

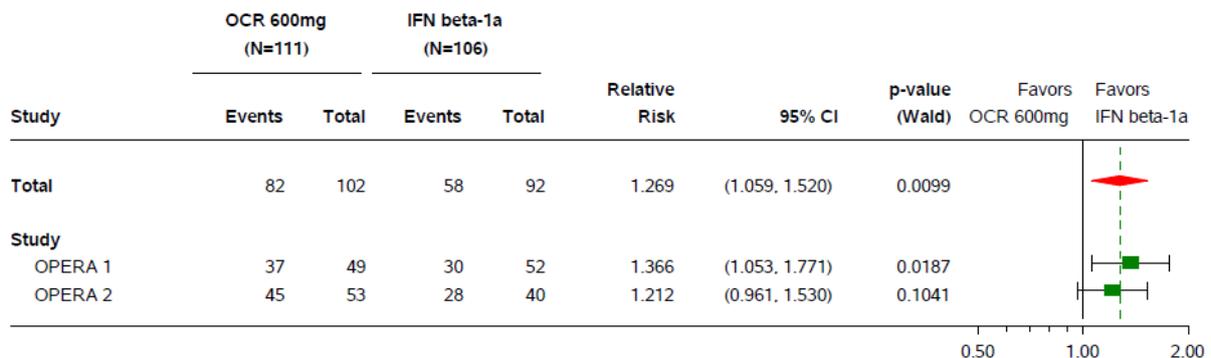
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'Relapse-Free'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Relapse-Free' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_PDRFREE_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 14:04

RMS2

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'Relapse-Free'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Relapse-Free' by Study
 SLICING: RMS2



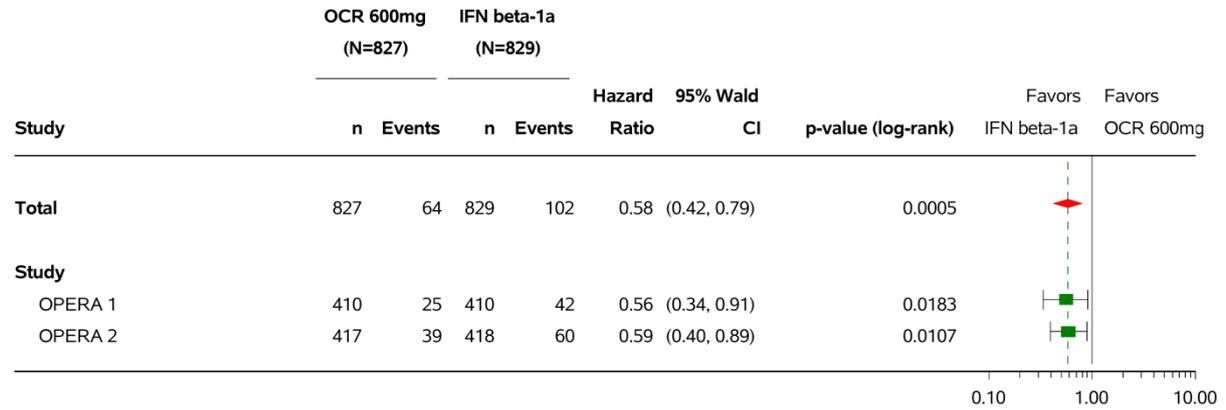
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_PDRFREE_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 8:44

Fortschreiten der Behinderung

Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)

Gesamtstudienpopulation

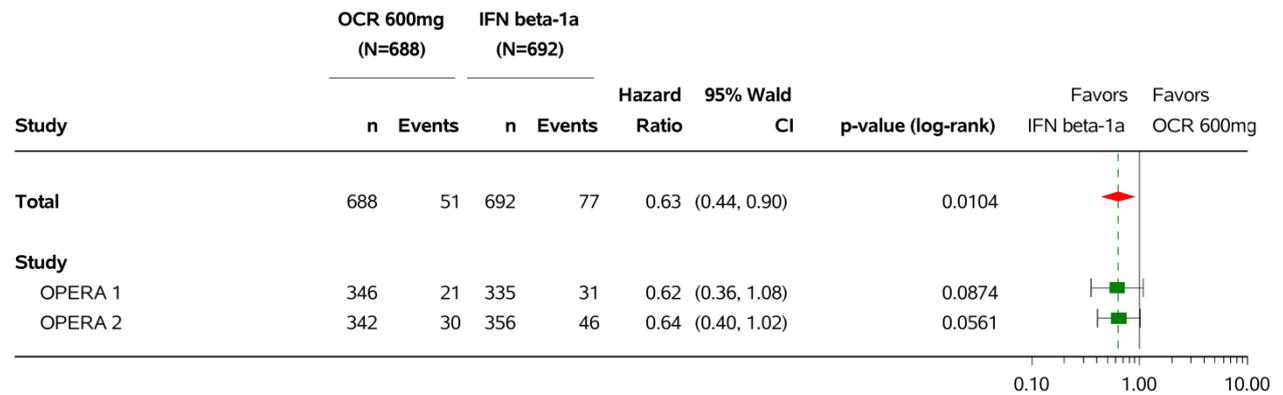
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_CDPW24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 21:00

RMS1

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_CDPW24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 16:29

RMS2

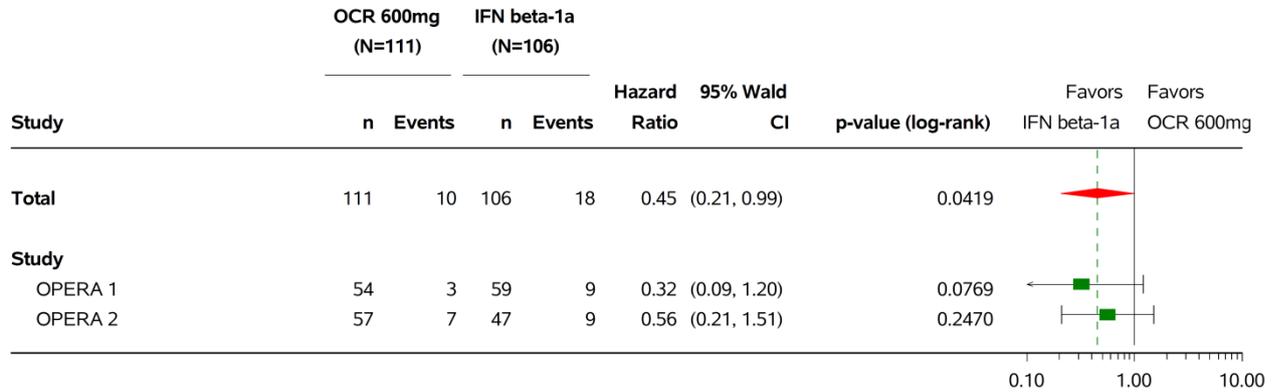
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_CDPW24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 11:03

Anteil Patienten mit CDP-24 (ohne Imputation)

Gesamtstudienpopulation

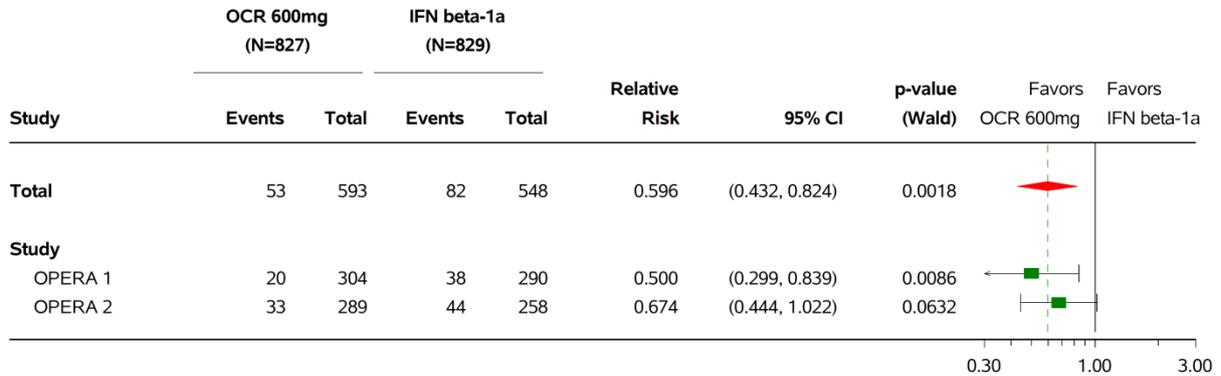
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

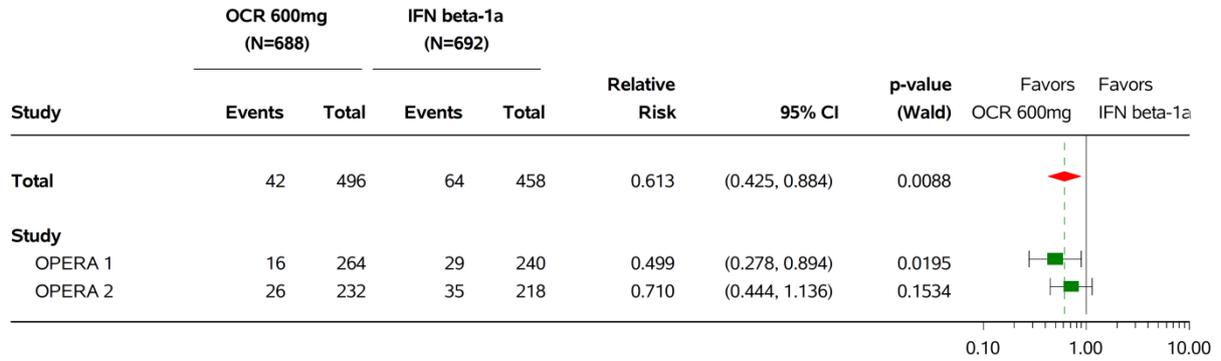
Forest Plot for 'CDP for 24 Weeks' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_CDP24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 12:08

RMS1

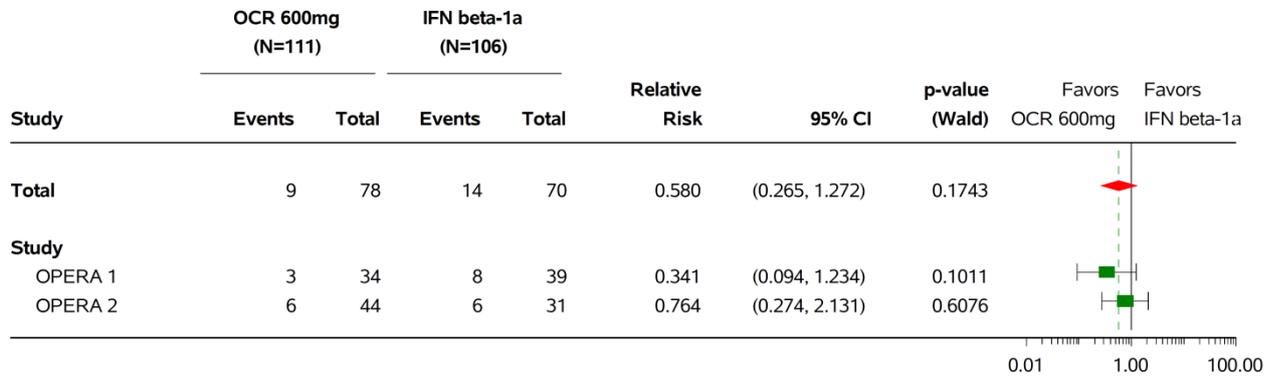
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'CDP for 24 Weeks' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_CDP24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 8:01

RMS2

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'CDP for 24 Weeks' by Study
 SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_CDP24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 2:44

Anteil mit CDP-24 (mit Imputation)

Gesamtstudienpopulation

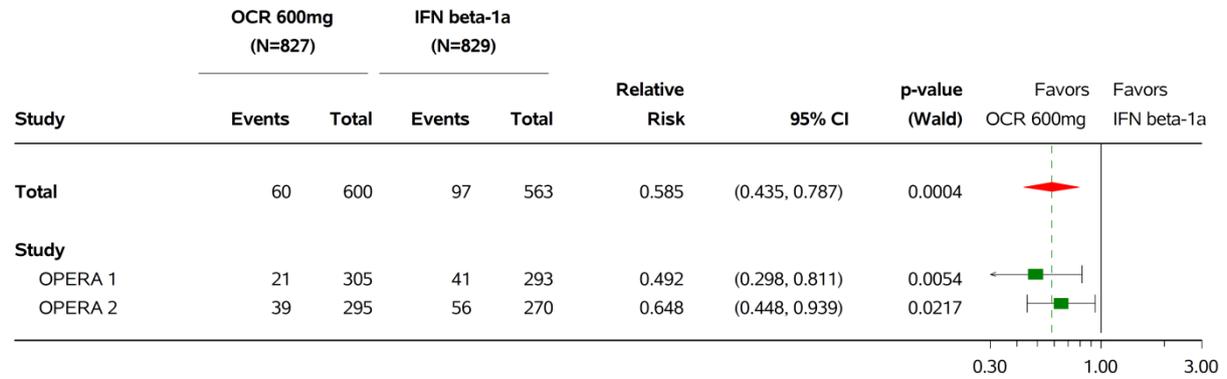
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_CDPW24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 12:24

RMS1

POPULATION: ITT

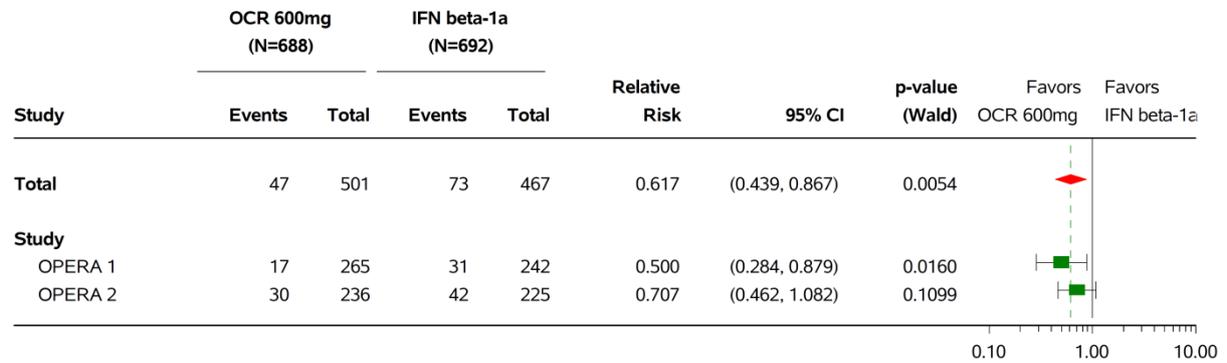
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_CDPW24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 8:15

RMS2

POPULATION: ITT

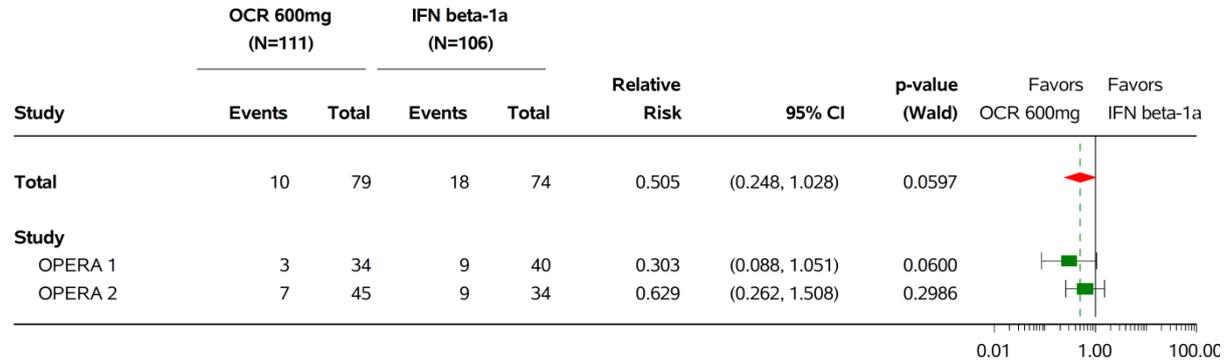
ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_CDPW24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 2:59

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression

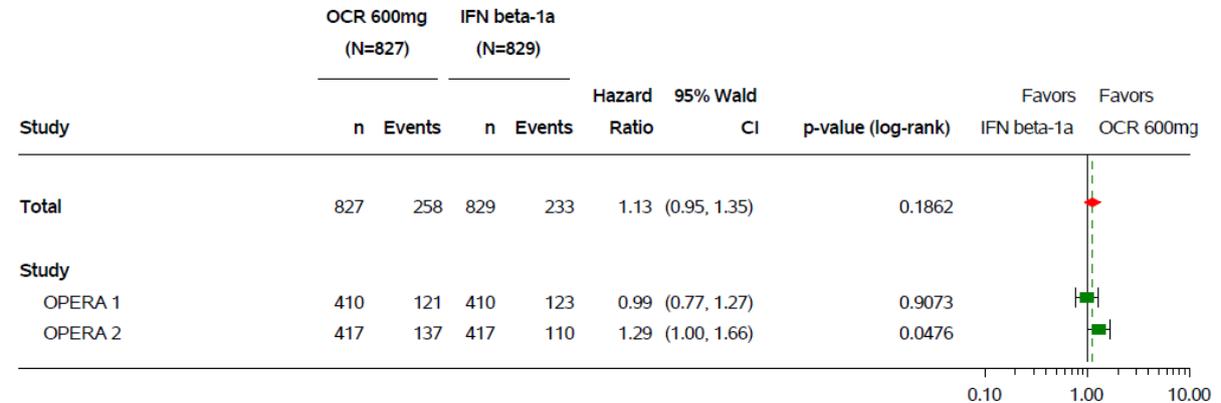
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_DMSFC24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 21:18

RMS1

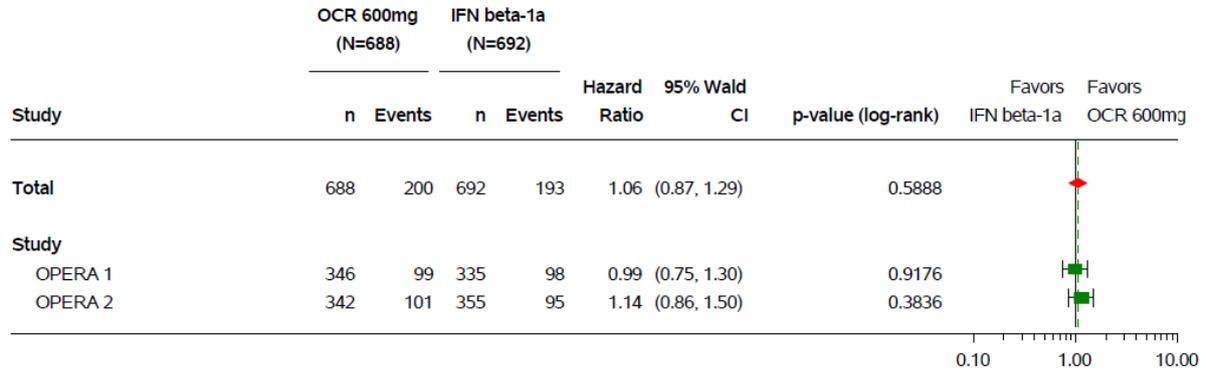
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_DMSFC24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 16:47

RMS2

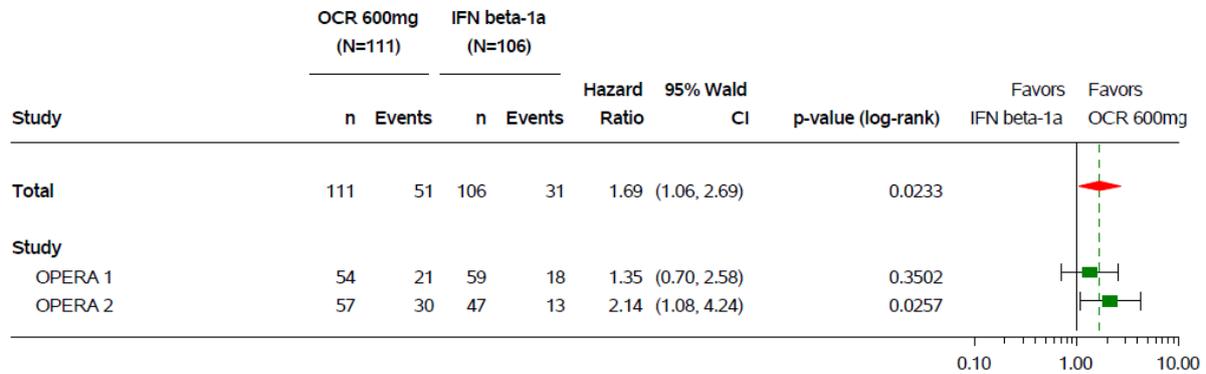
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_DMSFC24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 11:20

Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression

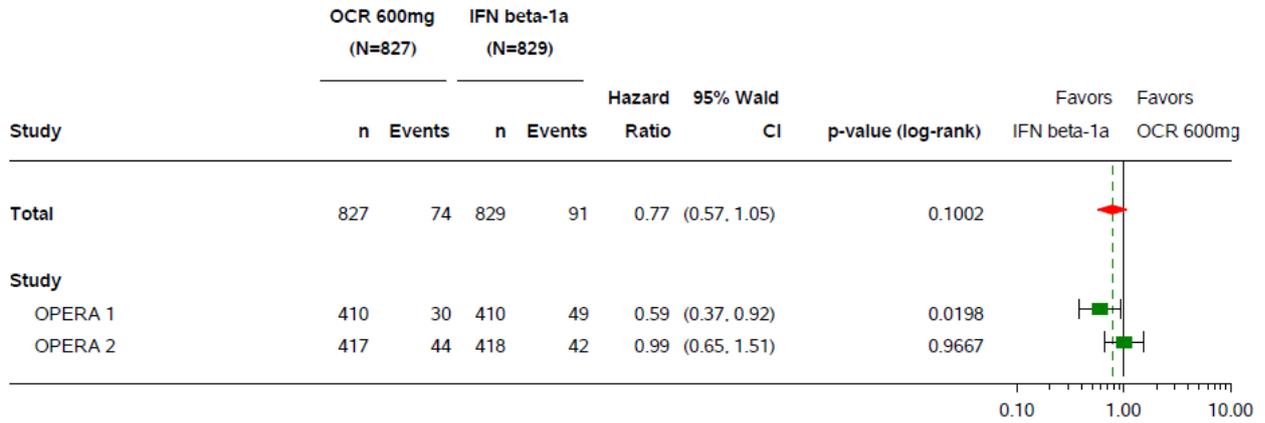
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_A25WC24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 18:50

RMS1

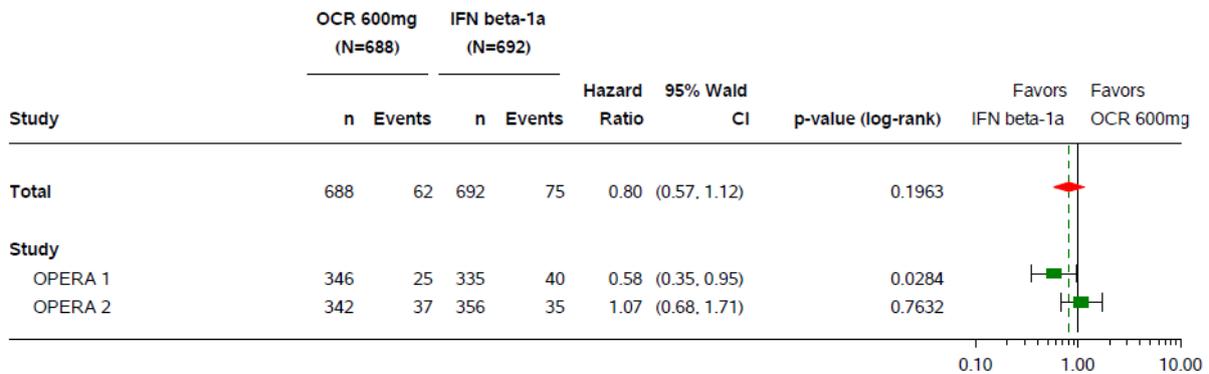
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_A25WC24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 14:21

RMS2

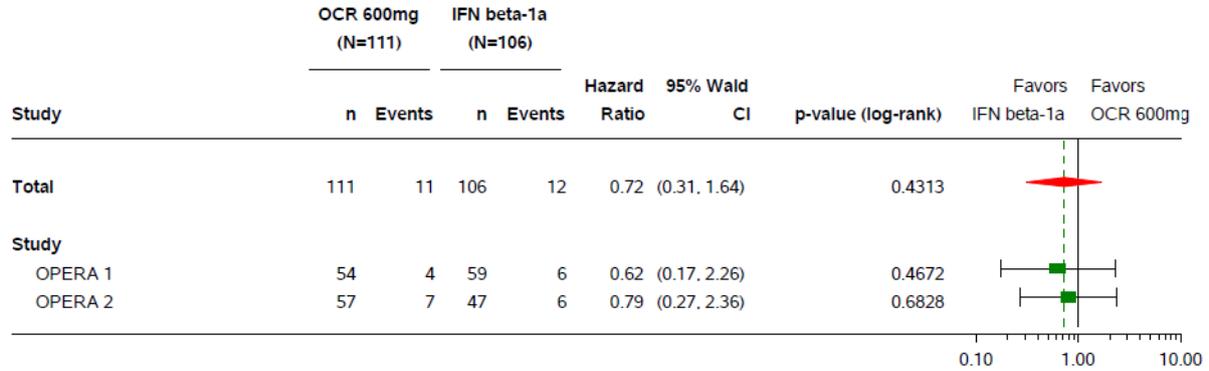
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdf3422z.pbe/cdf3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdf3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdf3422_e_fp_tte_g_A25WC24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 9:01

Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression

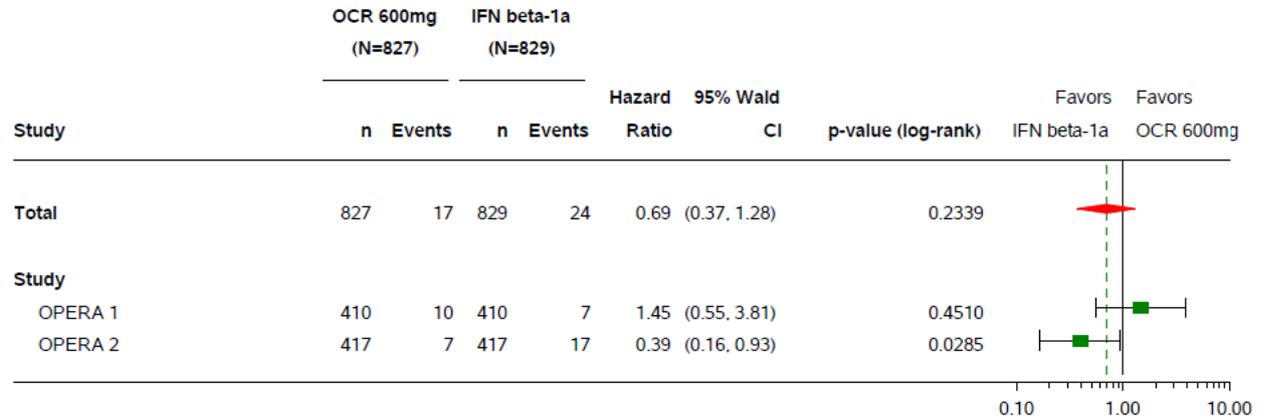
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdf3422z.pbe/cdf3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdf3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdf3422_e_fp_tte_g_A9HPC24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 19:28

RMS1

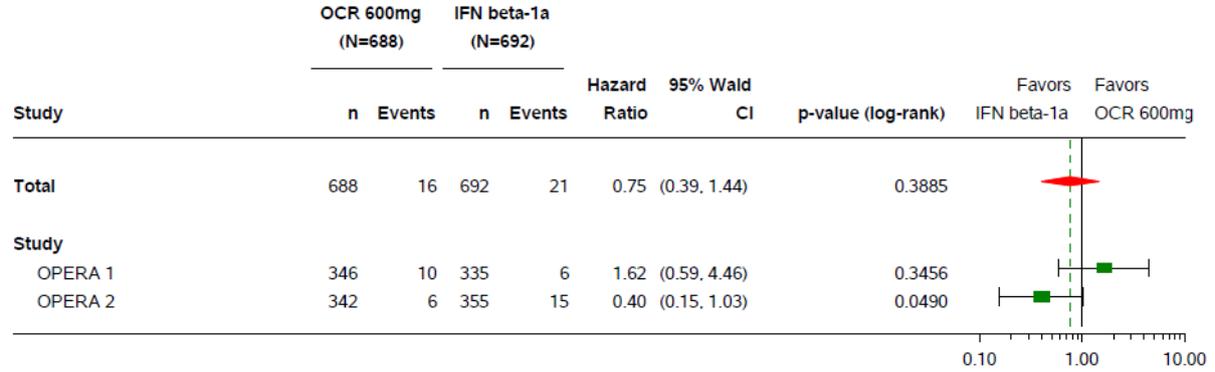
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_A9HPC24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 14:58

RMS2

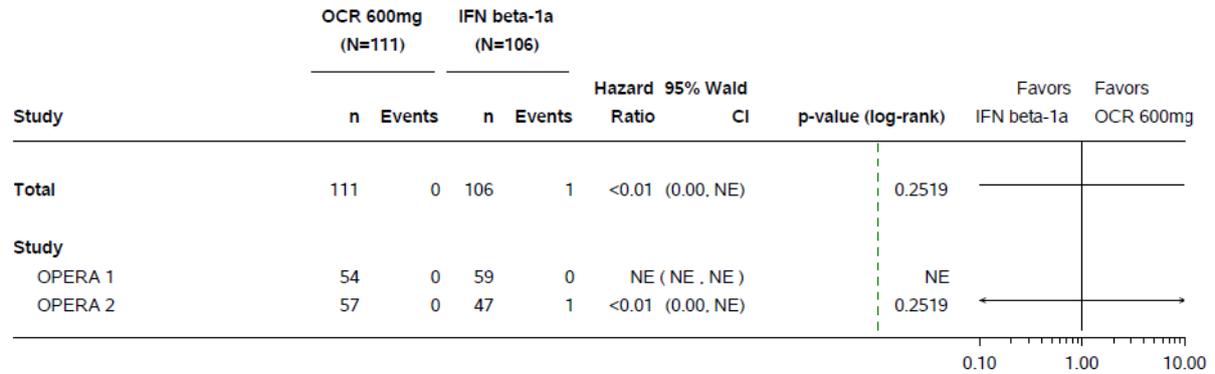
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_A9HPC24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 9:36

Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression

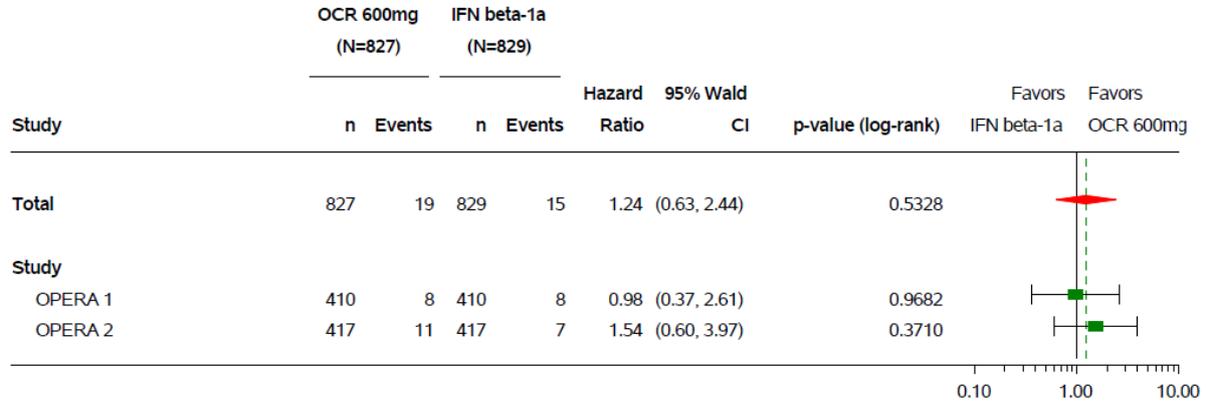
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_tte_g_PASD24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 23:29

RMS1

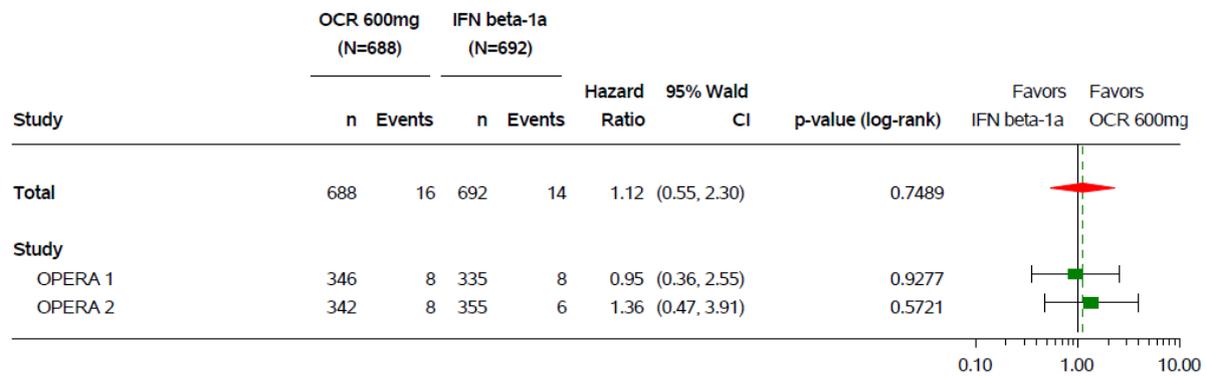
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_tte_g_PASD24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 18:52

RMS2

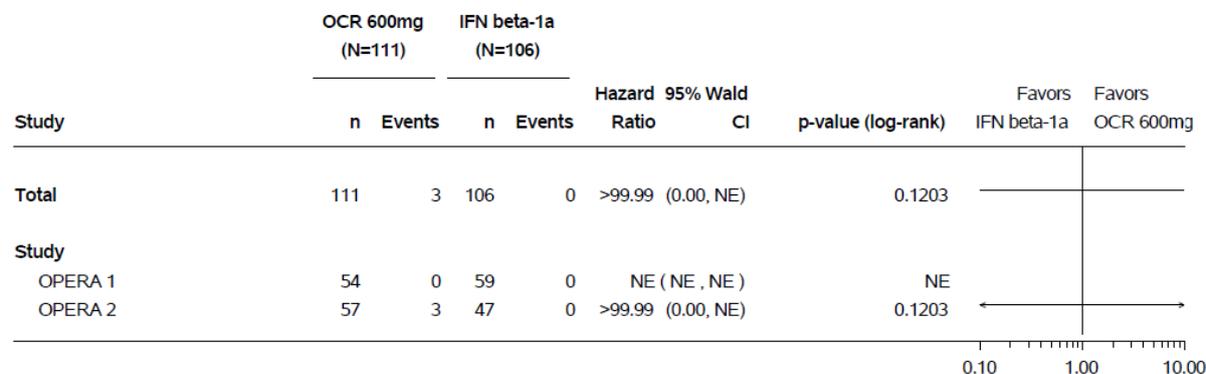
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_PASD24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 13:14

Zeit bis LCVA-24-Progression

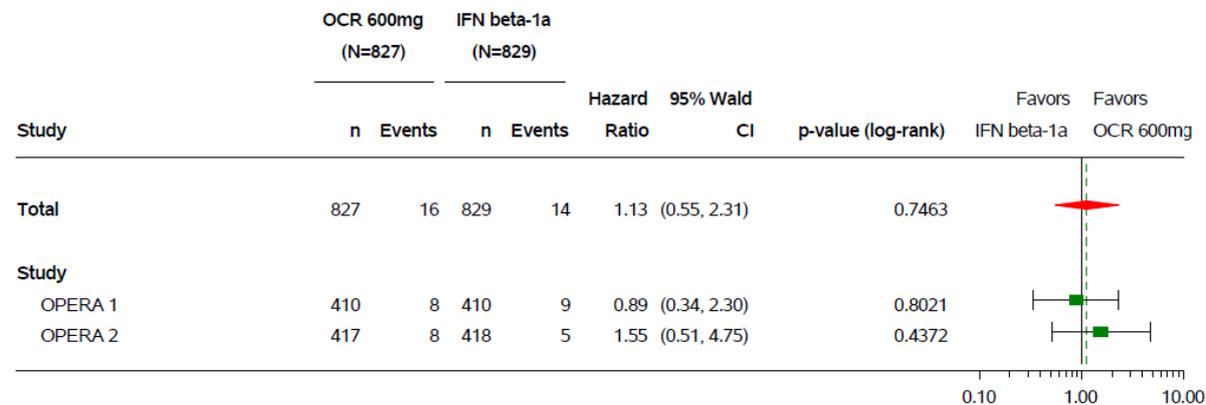
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_DP125V24_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 21:36

RMS1

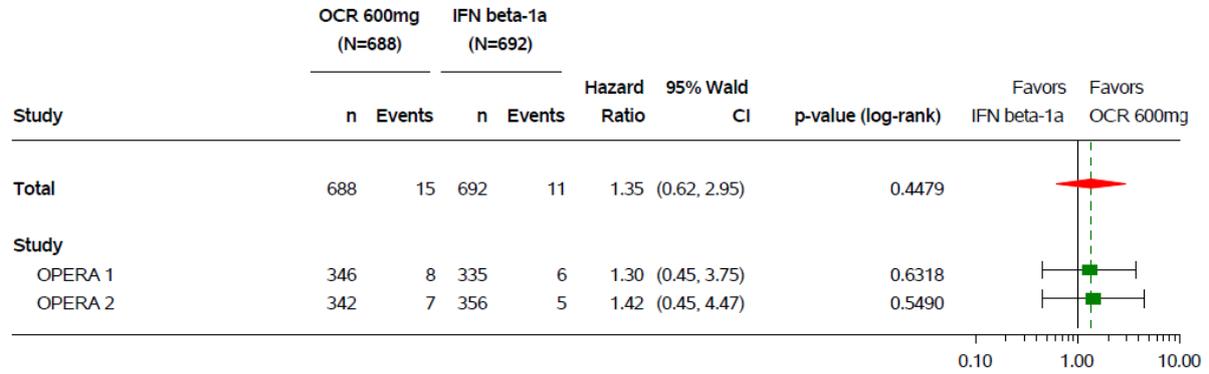
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_DP125V24_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 17:05

RMS2

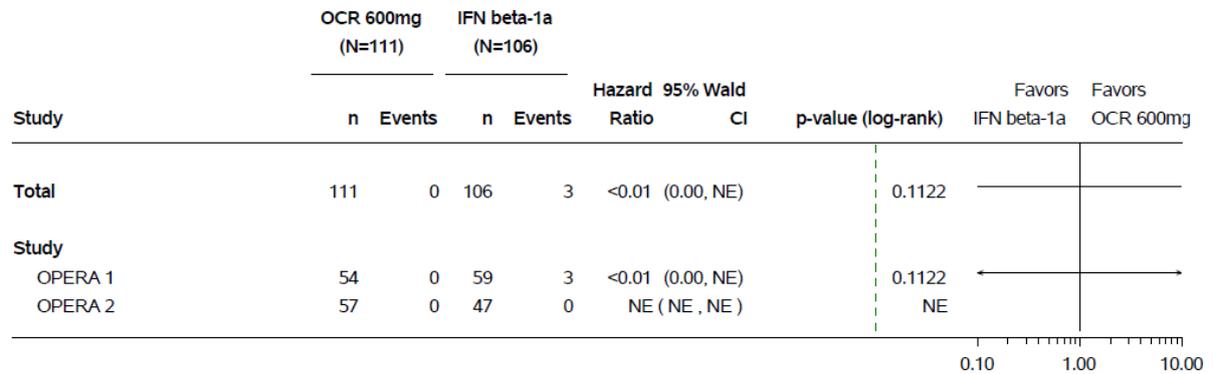
POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2



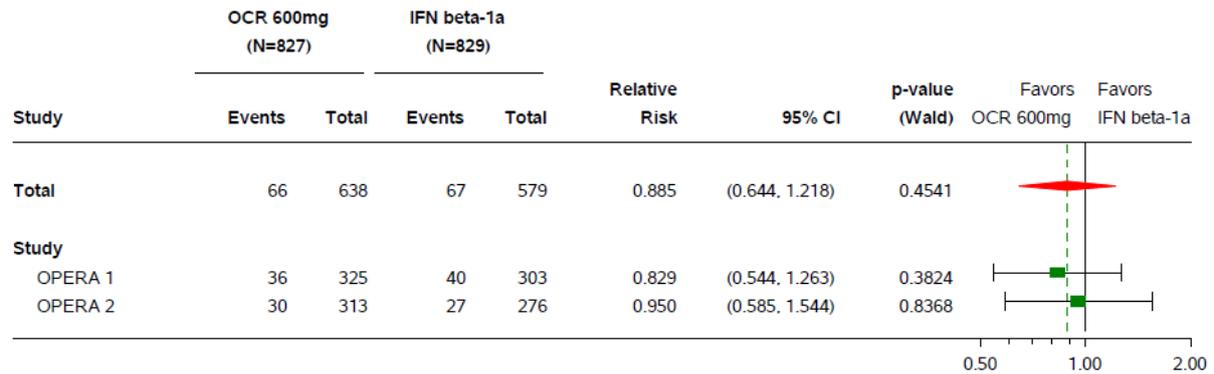
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_tte_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_tte_g_DP125V24_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 11:37

Fatigue

Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, ohne Imputation)

Gesamtstudienpopulation

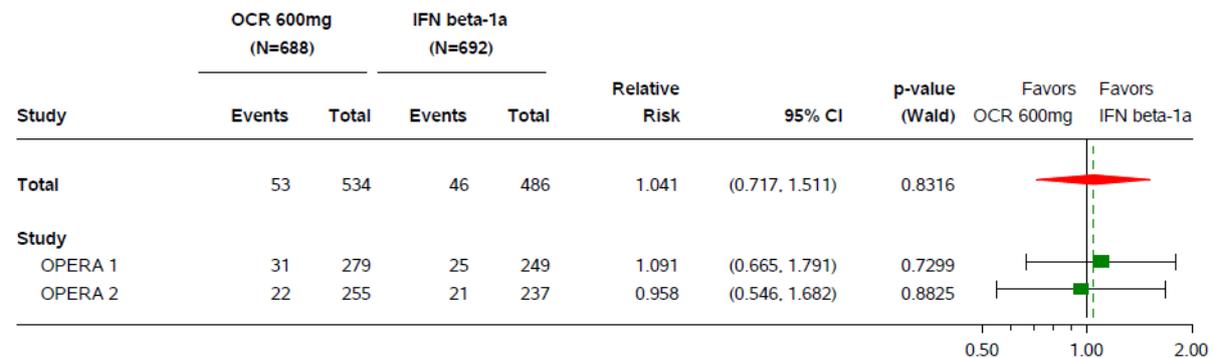
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '20.2 point Decrease in MFIS Total Score'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '20.2 point Decrease in MFIS Total Score' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMFIIX_IT_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:38

RMS1

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '20.2 point Decrease in MFIS Total Score'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '20.2 point Decrease in MFIS Total Score' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMFIIX_IT_RMS1_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:54

RMS2

POPULATION: ITT

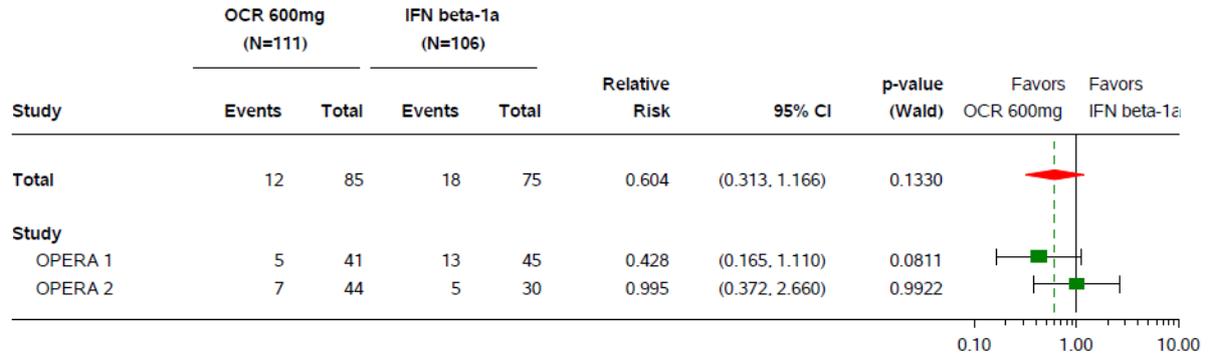
ENDPOINT: '20.2 point Decrease in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Decrease in MFIS Total Score' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DMFIIX_IT_RMS2_ST_3422.pdf 08NOV2017 10:11

Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)

Gesamtstudienpopulation

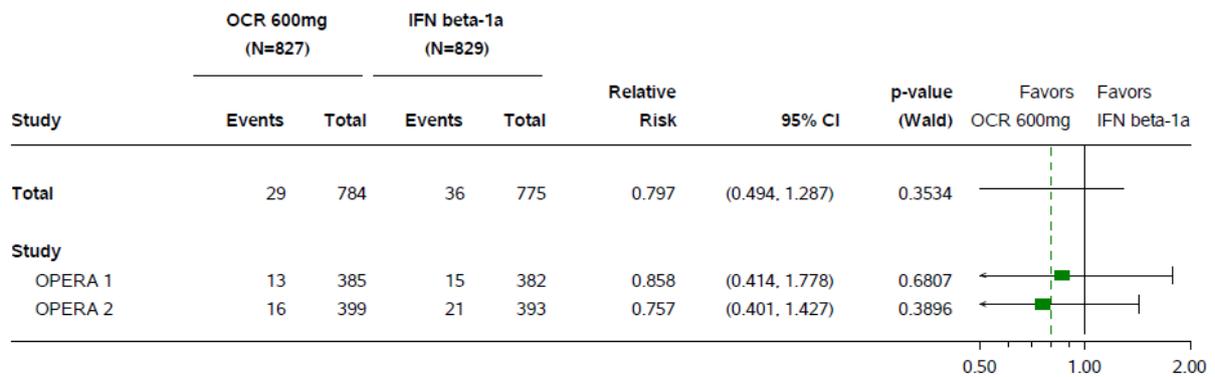
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20.2 point Increase in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Increase in MFIS Total Score' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_IMFIS_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 16:53

RMS1

POPULATION: ITT

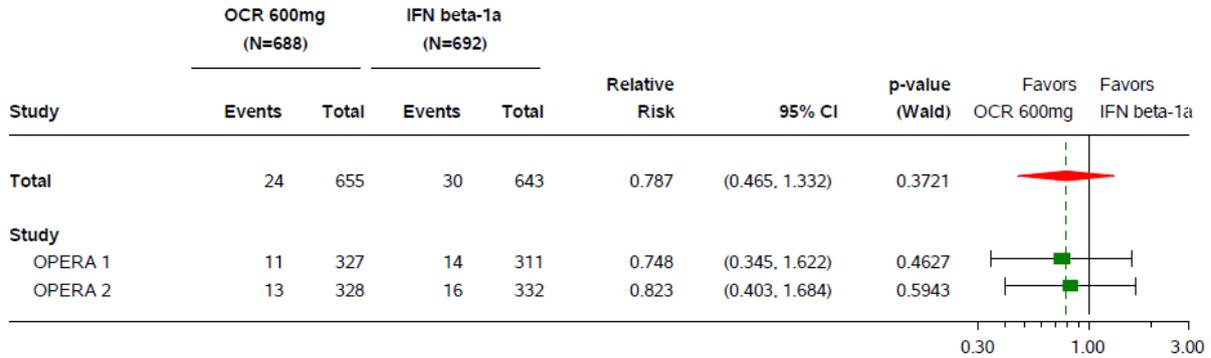
ENDPOINT: '20.2 point Increase in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Increase in MFIS Total Score' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_IMFIS_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 12:23

RMS2

POPULATION: ITT

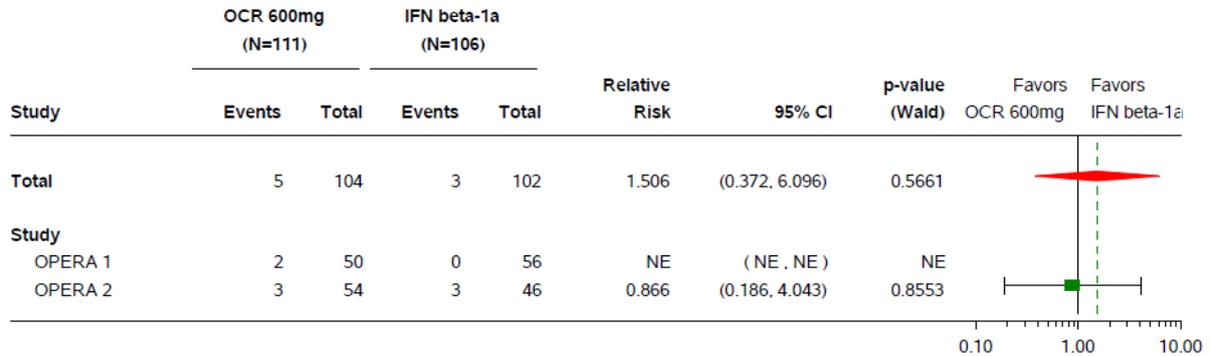
ENDPOINT: '20.2 point Increase in MFIS Total Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '20.2 point Increase in MFIS Total Score' by Study

SLICING: RMS2



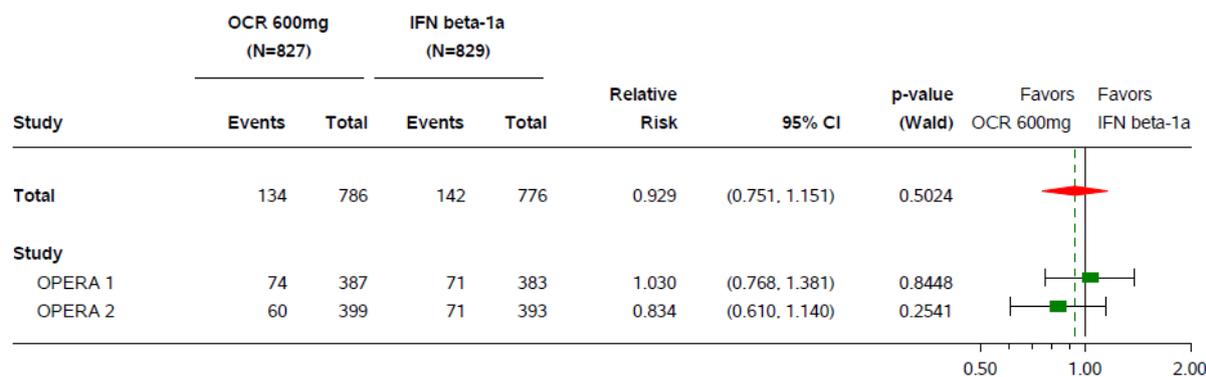
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_IMFIS_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 7:10

Gesundheitszustand

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)

Gesamtstudienpopulation

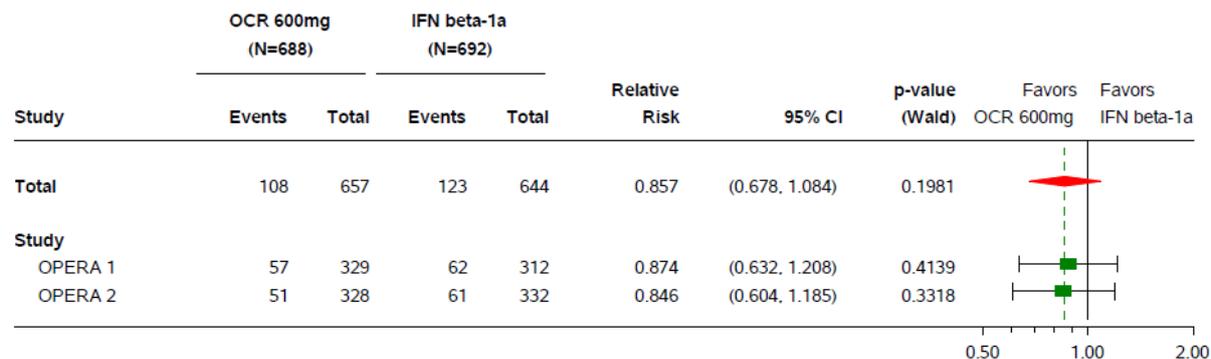
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DVAS10_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 15:56

RMS1

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DVAS10_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 11:29

RMS2

POPULATION: ITT

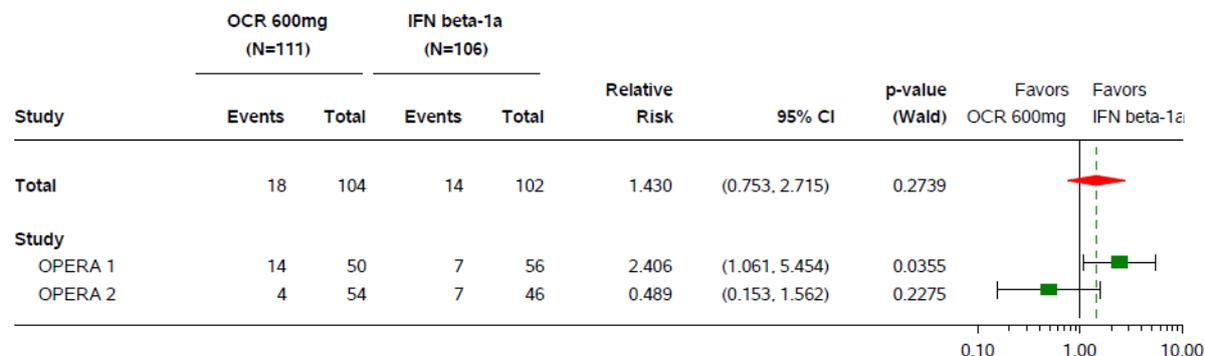
ENDPOINT: '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '10 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS10_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 6:22

Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, ohne Imputation)

Gesamtstudienpopulation

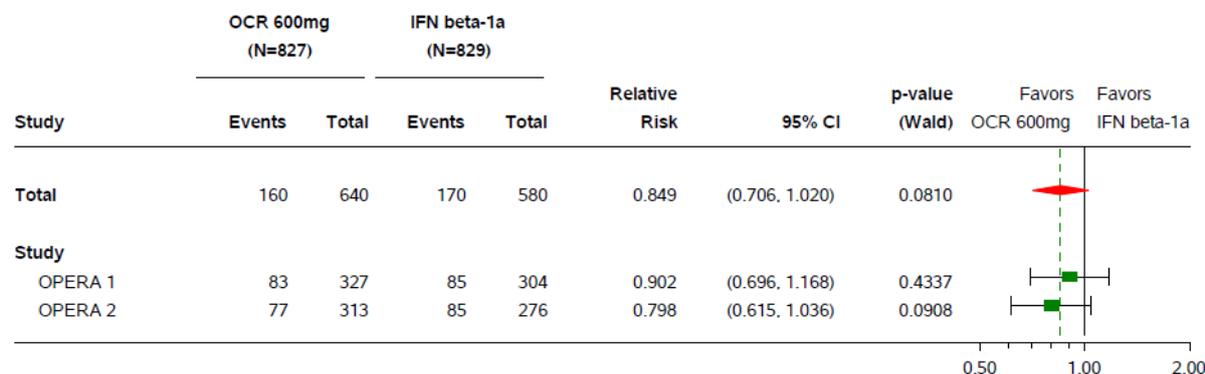
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '7 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '7 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS7X_IT_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:42

RMS1

POPULATION: ITT

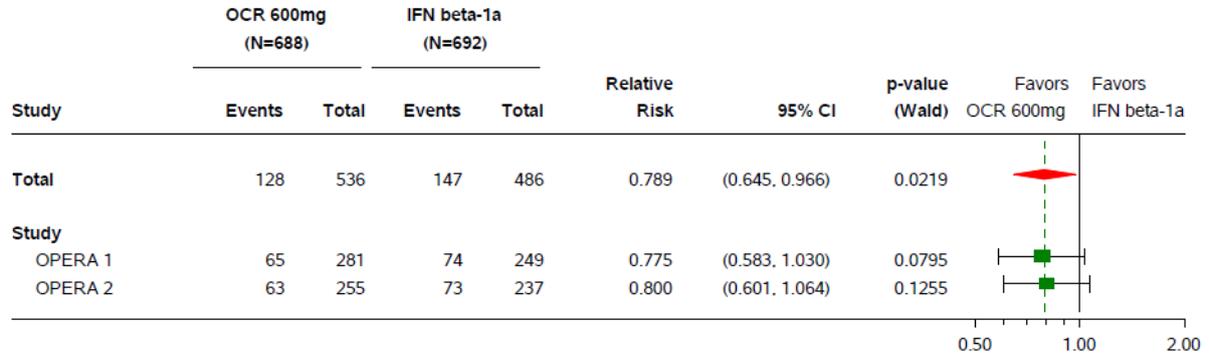
ENDPOINT: '7 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '7 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS7X_IT_RMS1_ST_3422.pdf 08NOV2017 9:58

RMS2

POPULATION: ITT

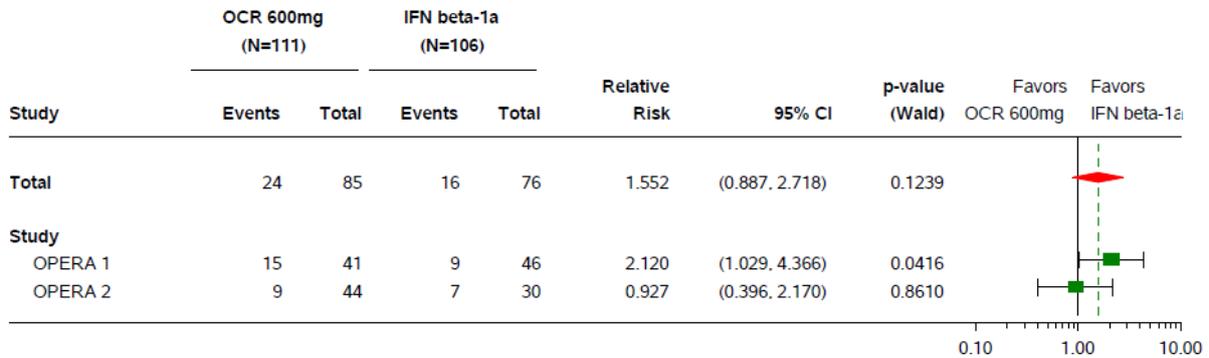
ENDPOINT: '7 mm deterioration in EQ-5D (VAS)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '7 mm deterioration in EQ-5D (VAS)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DVAS7X_IT_RMS2_ST_3422.pdf 08NOV2017 10:15

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PSC

Anteil mit SF-36-PSC-Progression (5 Punkte, mit Imputation)

Gesamtstudienpopulation

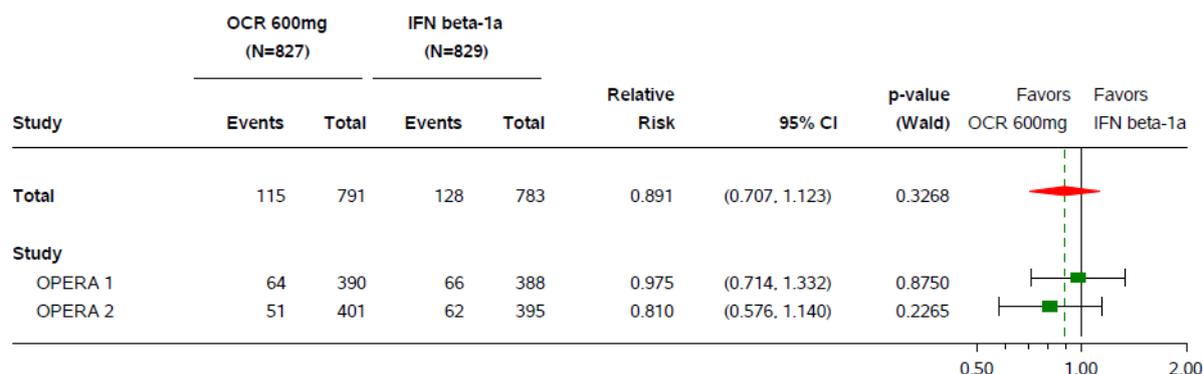
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 PCS (Sensitivity analysis 2)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 PCS (Sensitivity analysis 2)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DPCS25_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 14:26

RMS1

POPULATION: ITT

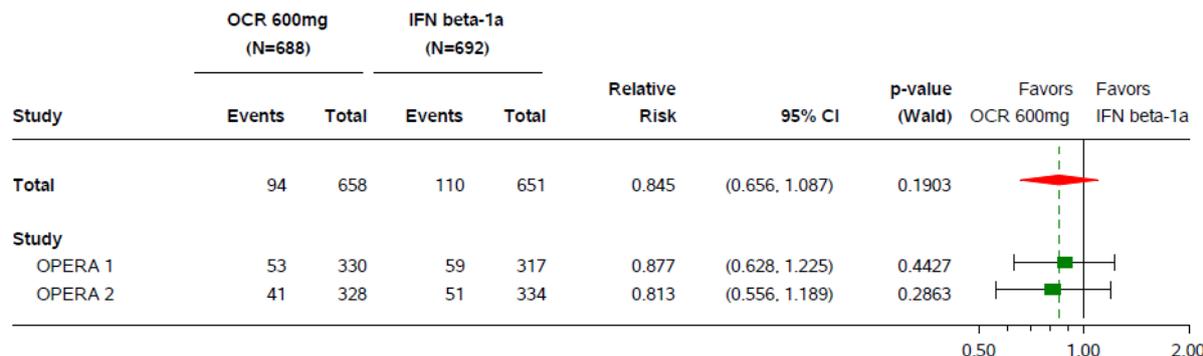
ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 PCS (Sensitivity analysis 2)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 PCS (Sensitivity analysis 2)' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DPCS25_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 10:03

RMS2

POPULATION: ITT

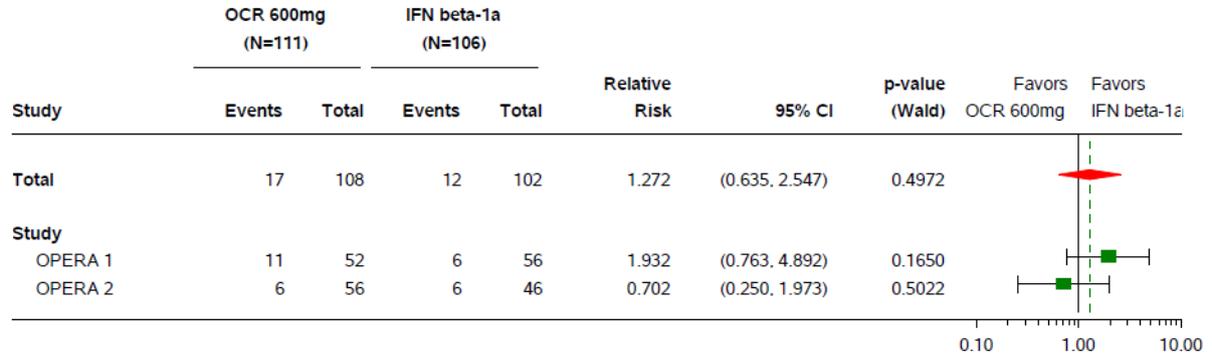
ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 PCS (Sensitivity analysis 2)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 PCS (Sensitivity analysis 2)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DPCS25_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 5:00

Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, ohne Imputation)

Gesamtstudienpopulation

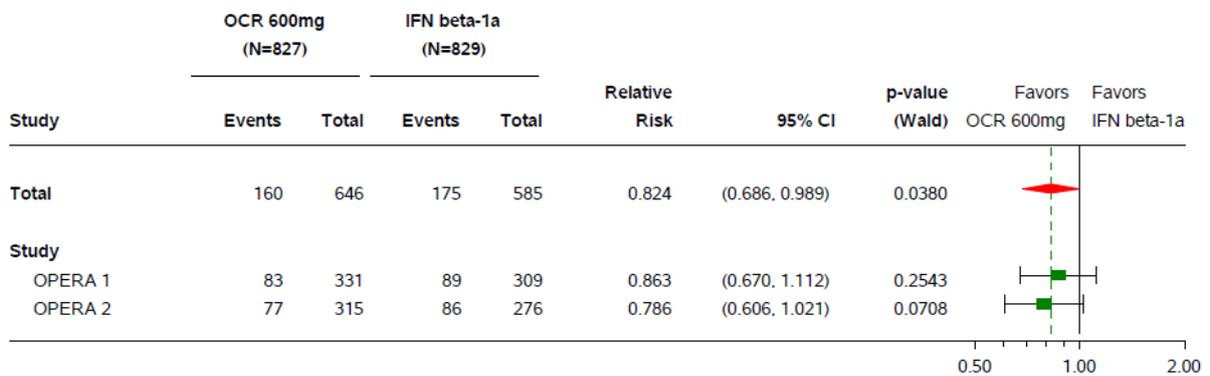
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '3.4 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '3.4 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DPCS_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 13:37

RMS1

POPULATION: ITT

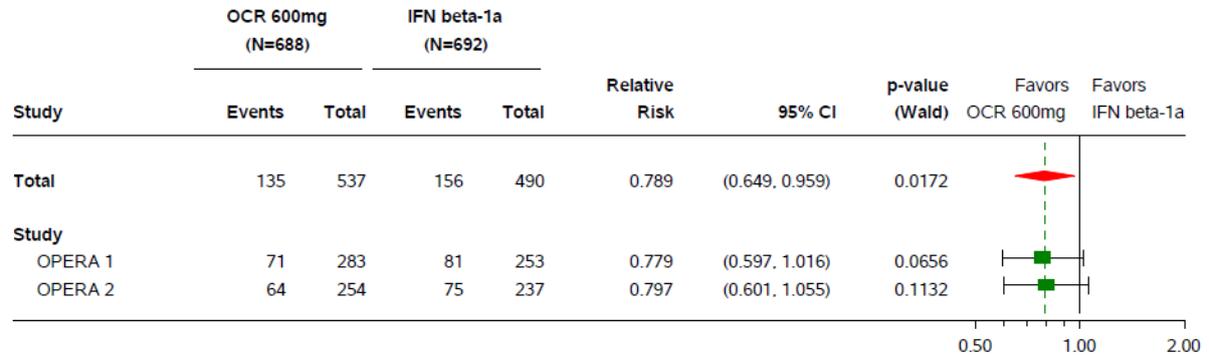
ENDPOINT: '3.4 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '3.4 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DPCS_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 9:16

RMS2

POPULATION: ITT

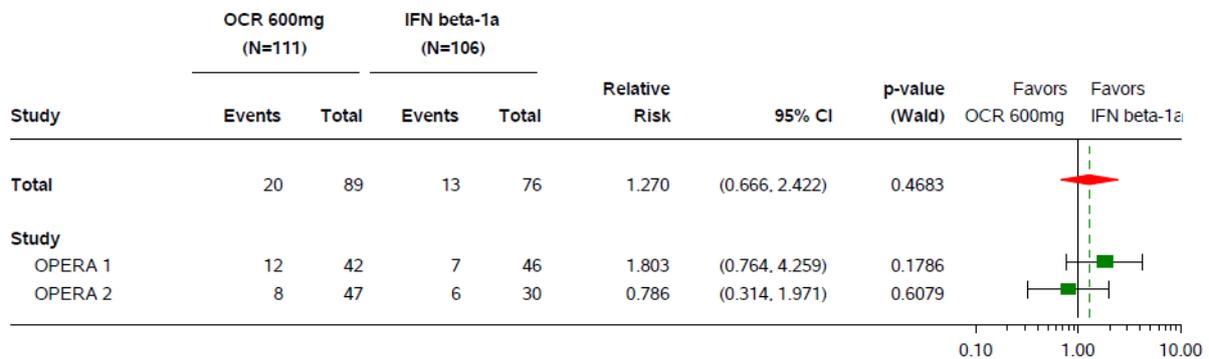
ENDPOINT: '3.4 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '3.4 point Decrease in SF-36 Physical Component Summary Score' by Study

SLICING: RMS2



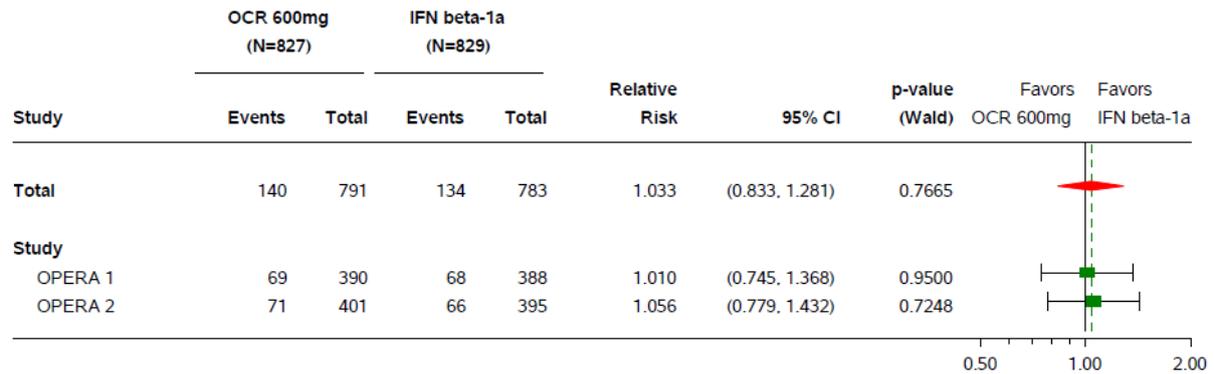
Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_e_fp_rsp_g_DPCS_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 4:09

MSC

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)

Gesamtstudienpopulation

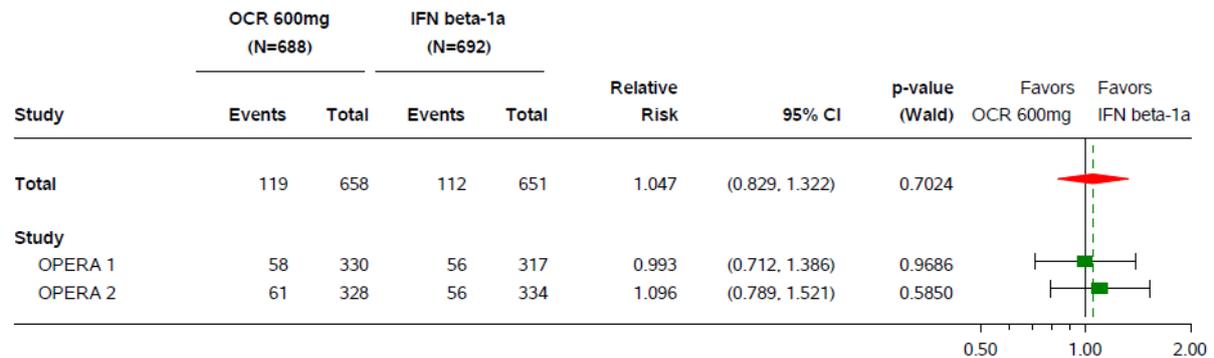
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 MCS (Sensitivity analysis 2)'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 MCS (Sensitivity analysis 2)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMCS25_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 13:13

RMS1

POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 MCS (Sensitivity analysis 2)'
 MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 MCS (Sensitivity analysis 2)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMCS25_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 8:55

RMS2

POPULATION: ITT

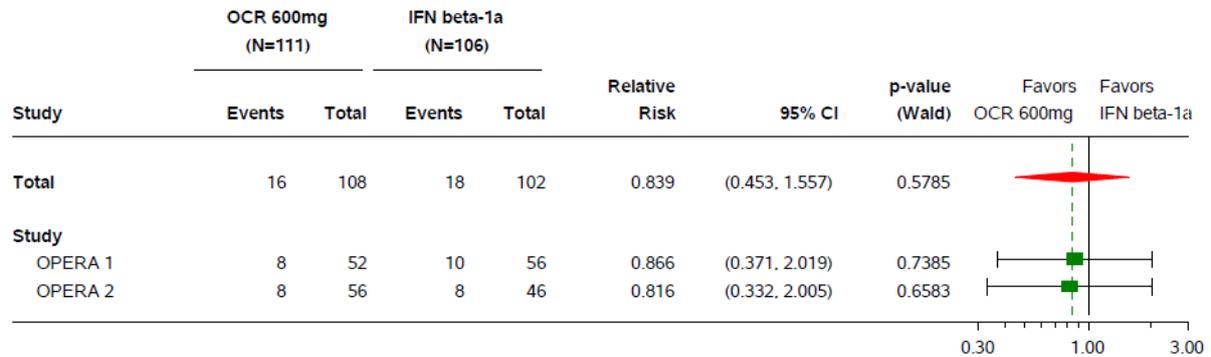
ENDPOINT: '5 point decrease in SF-36 MCS (Sensitivity analysis 2)'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '5 point decrease in SF-36 MCS (Sensitivity analysis 2)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMCS25_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 3:46

Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, ohne Imputation)

Gesamtstudienpopulation

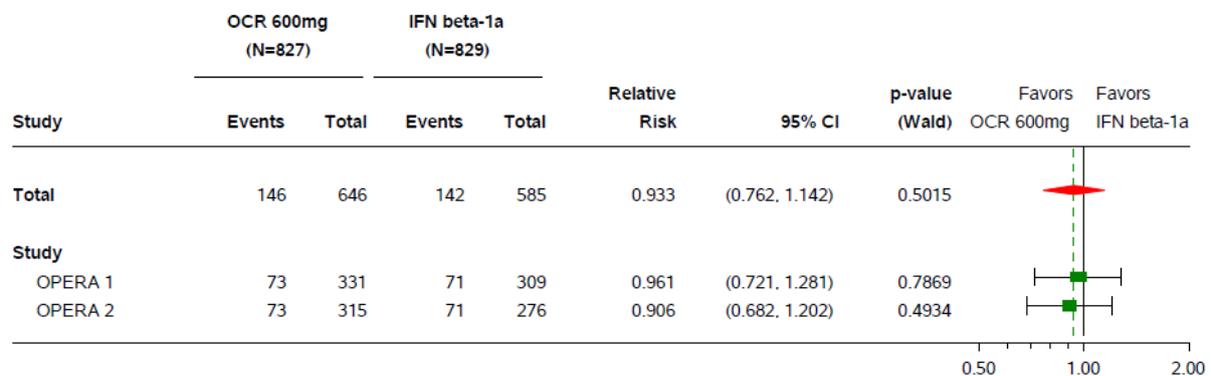
POPULATION: ITT

ENDPOINT: '4.6 point Decrease in SF-36 Mental Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '4.6 point Decrease in SF-36 Mental Component Summary Score' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMCS_IT_ST_3422.pdf 16OCT2017 14:42

RMS1

POPULATION: ITT

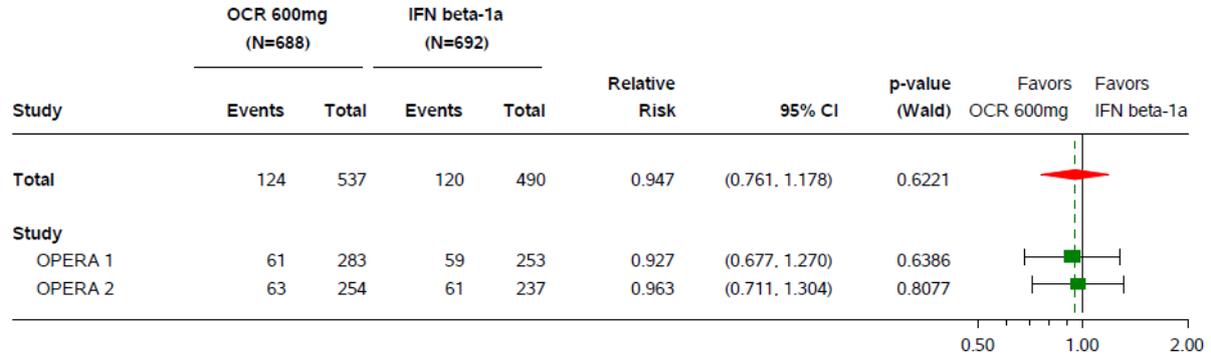
ENDPOINT: '4.6 point Decrease in SF-36 Mental Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '4.6 point Decrease in SF-36 Mental Component Summary Score' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMCS_IT_RMS1_ST_3422.pdf 17OCT2017 10:20

RMS2

POPULATION: ITT

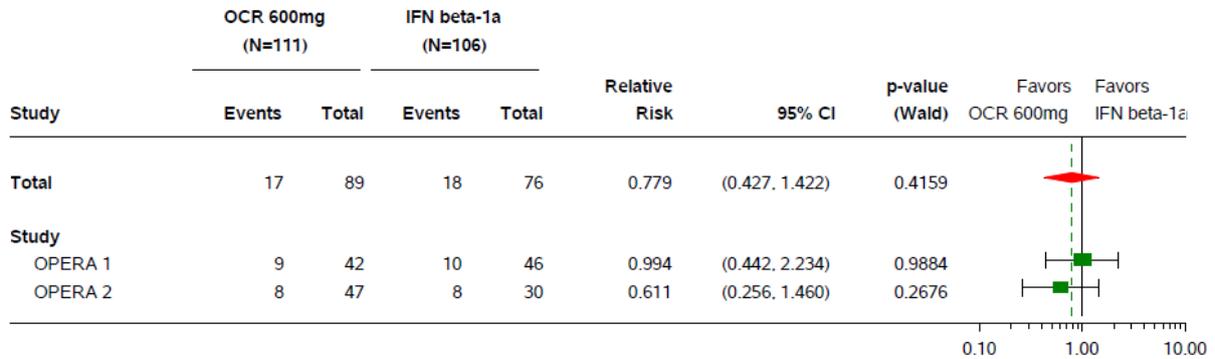
ENDPOINT: '4.6 point Decrease in SF-36 Mental Component Summary Score'

MODEL: Adjusted by Study, Geographical Region (US vs. ROW) and Baseline EDSS (<4.0 vs. >=4.0)

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for '4.6 point Decrease in SF-36 Mental Component Summary Score' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_fp_rsp_g_DMCS_IT_RMS2_ST_3422.pdf 18OCT2017 5:15

Verträglichkeit

Generelle Verträglichkeit

Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Gesamtstudienpopulation

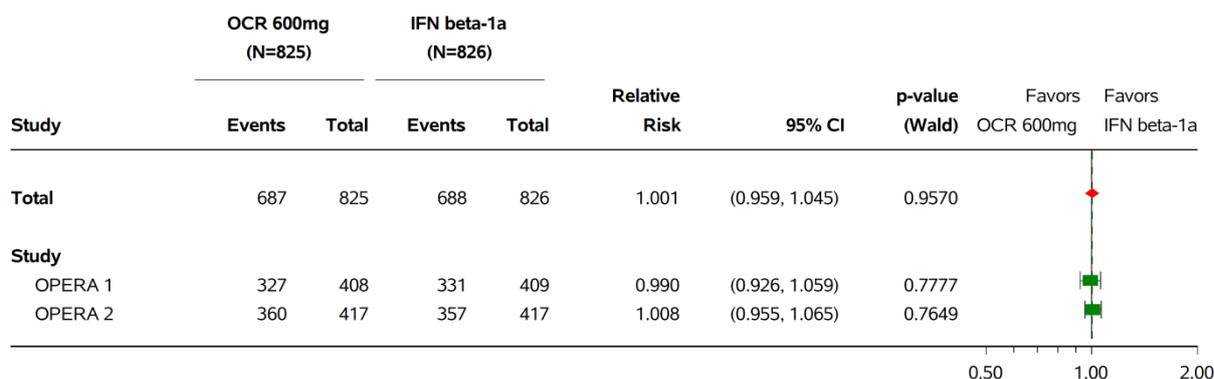
POPULATION: SAFETY

ENDPOINT: 'Any AEs (excluding relapse)'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'Any AEs (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL1EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 18:59

RMS1

POPULATION: SAFETY

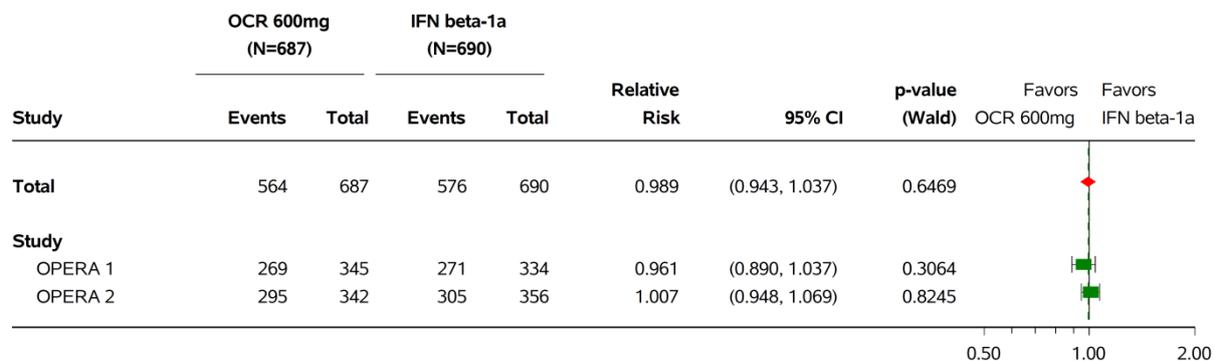
ENDPOINT: 'Any AEs (excluding relapse)'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'Any AEs (excluding relapse)' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL1EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:17

RMS2

POPULATION: SAFETY

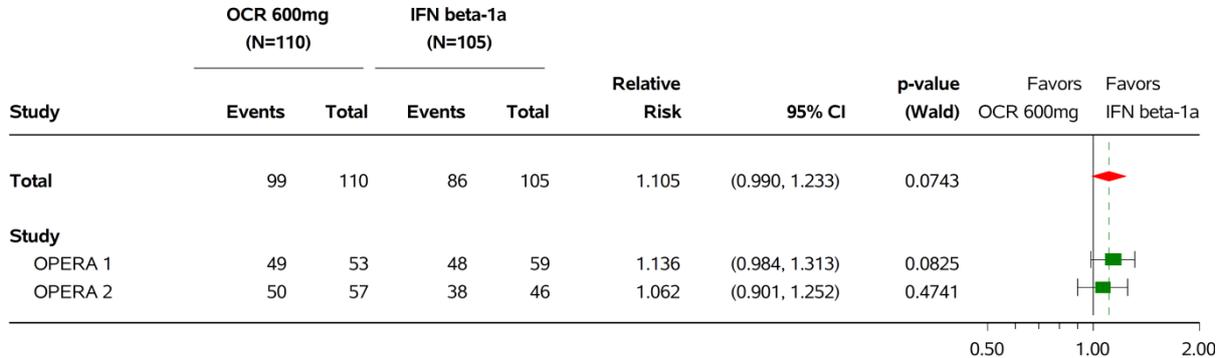
ENDPOINT: 'Any AEs (excluding relapse)'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'Any AEs (excluding relapse)' by Study

SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL1EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:31

Patienten mit UE Grad ≥ 3

Gesamtstudienpopulation

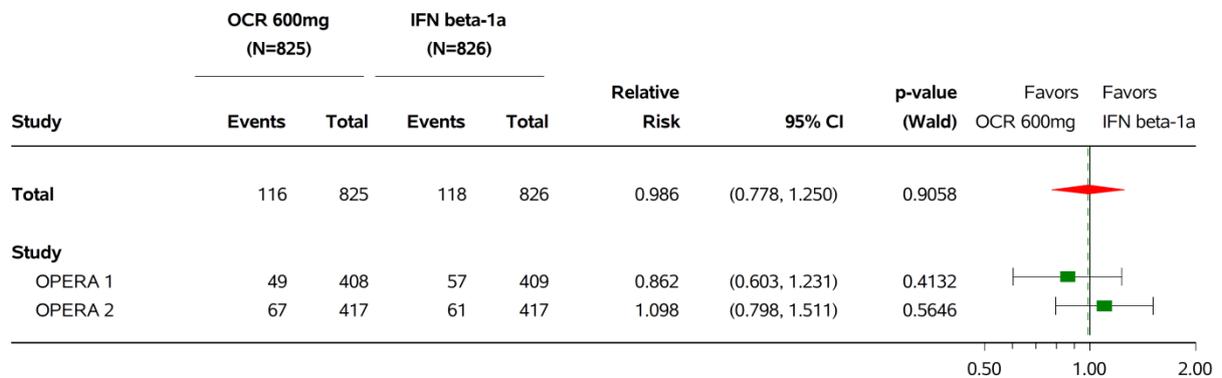
POPULATION: SAFETY

ENDPOINT: 'AEs >= Grade 3 (excluding relapse)'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'AEs >= Grade 3 (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL2EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:00

RMS1

POPULATION: SAFETY

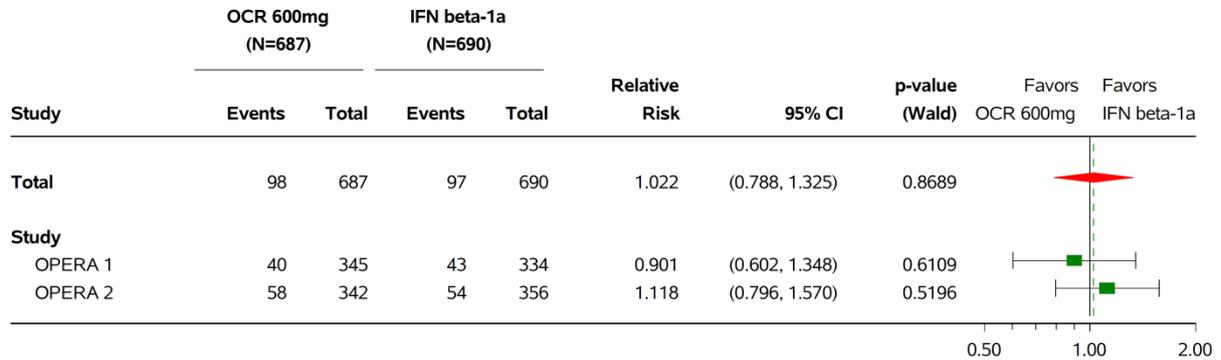
ENDPOINT: 'AEs >= Grade 3 (excluding relapse)'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'AEs >= Grade 3 (excluding relapse)' by Study

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL2EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:18

RMS2

POPULATION: SAFETY

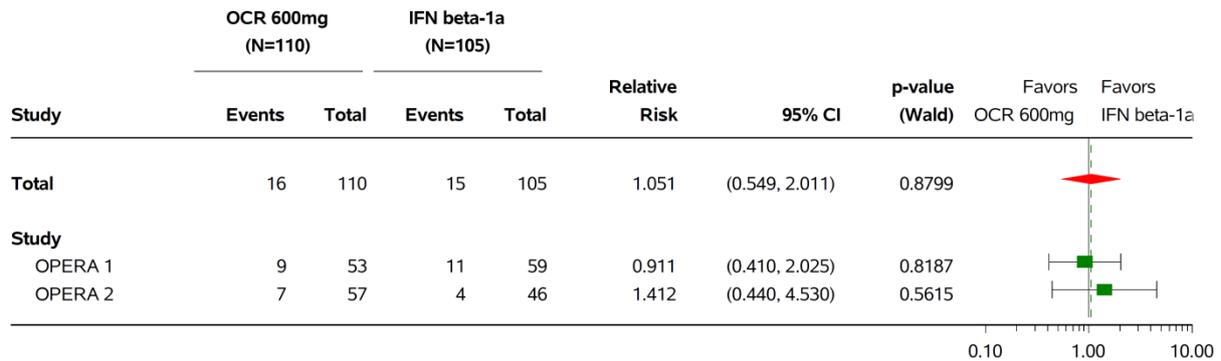
ENDPOINT: 'AEs >= Grade 3 (excluding relapse)'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

Forest Plot for 'AEs >= Grade 3 (excluding relapse)' by Study

SLICING: RMS2

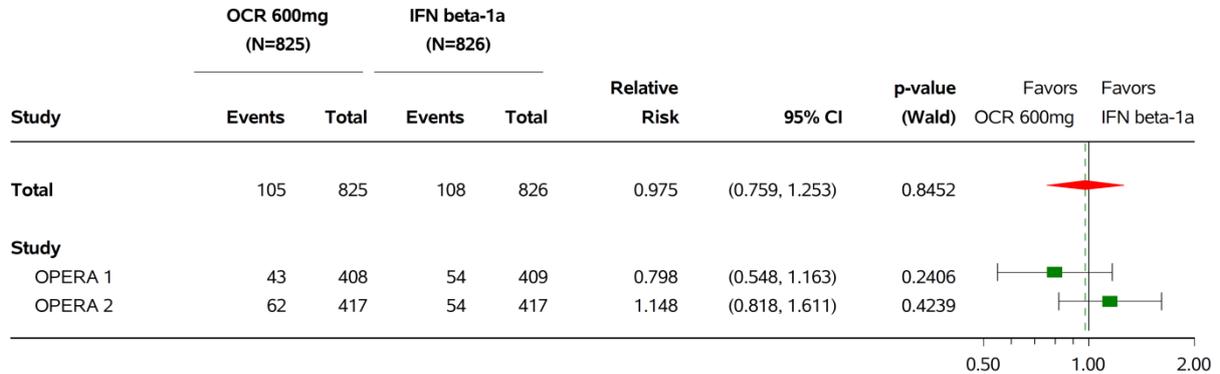


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL2EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:32

Patienten mit UE Grad 3

Gesamtstudienpopulation

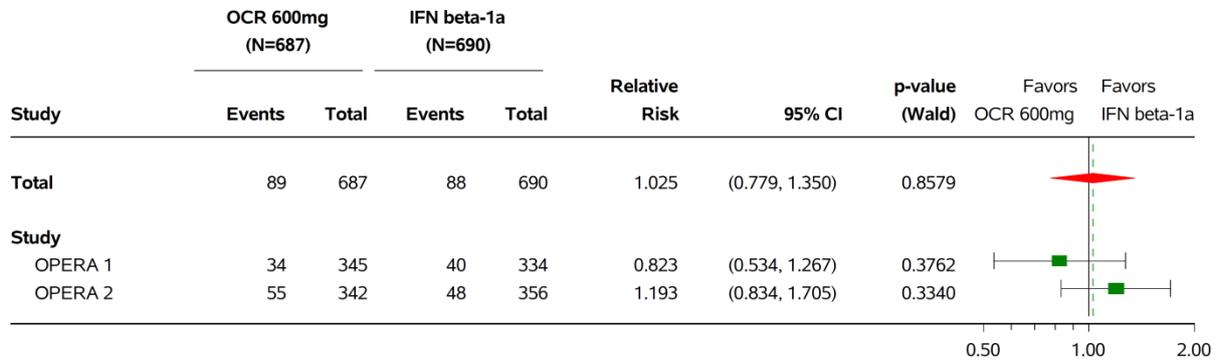
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 3 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 3 (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL3EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:01

RMS1

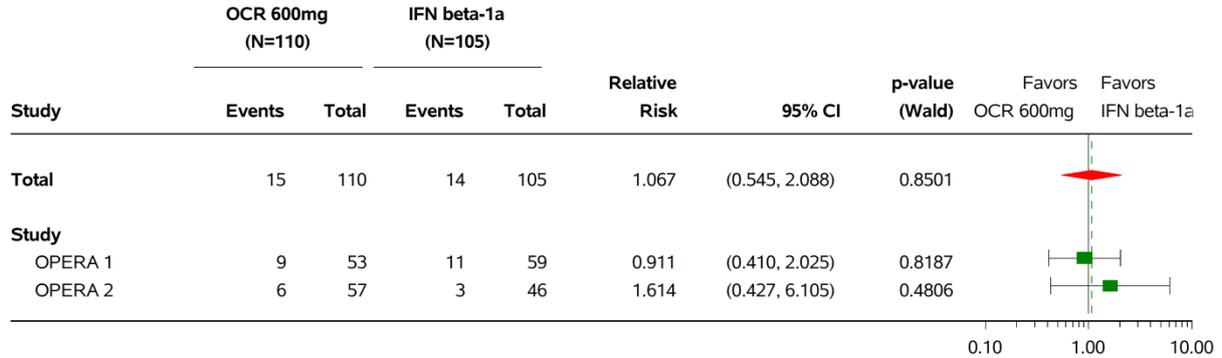
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 3 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 3 (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL3EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:19

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 3 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 3 (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS2

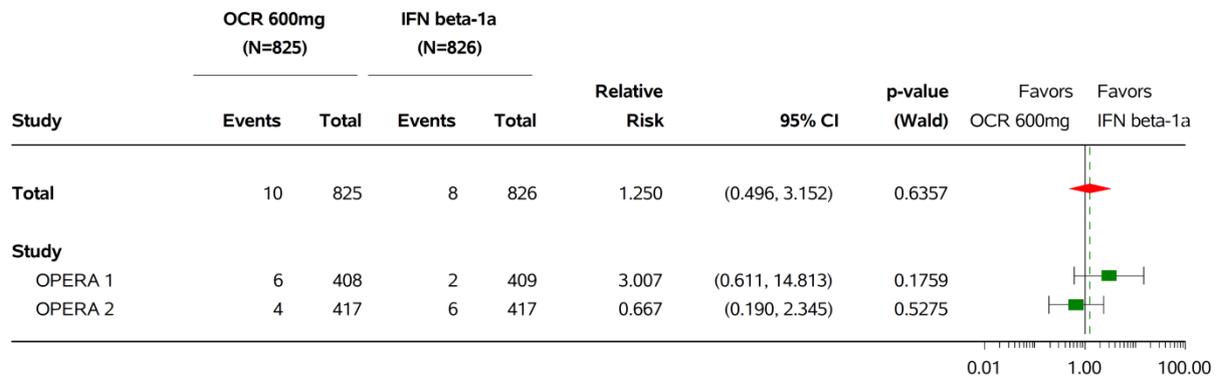


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL3EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:32

Patienten mit UE Grad 4

Gesamtstudienpopulation

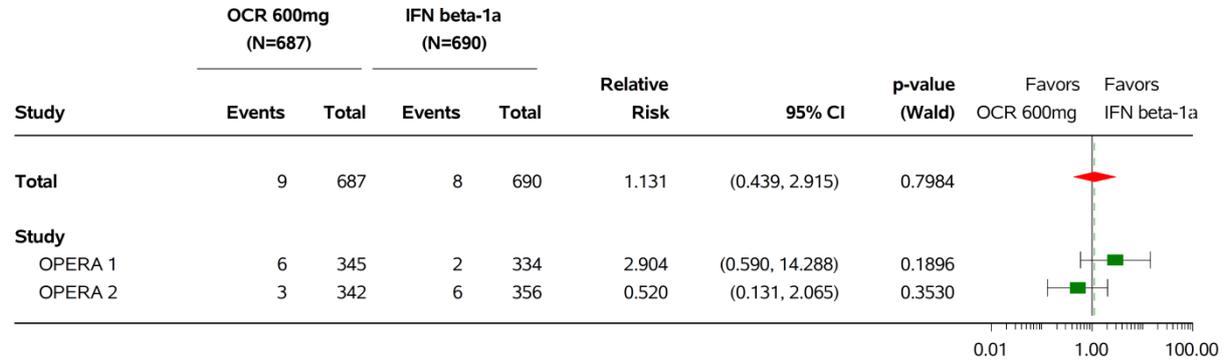
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 4 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 4 (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL4EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:02

RMS1

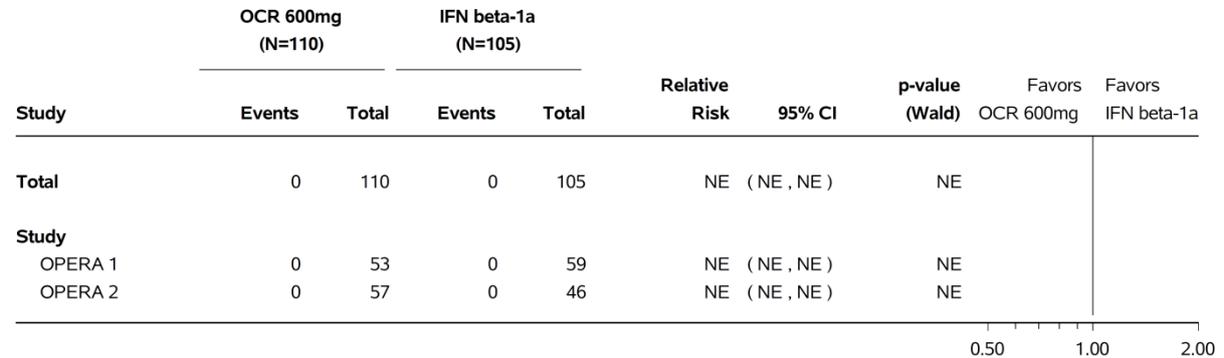
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 4 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 4 (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL4EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:19

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 4 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 4 (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS2

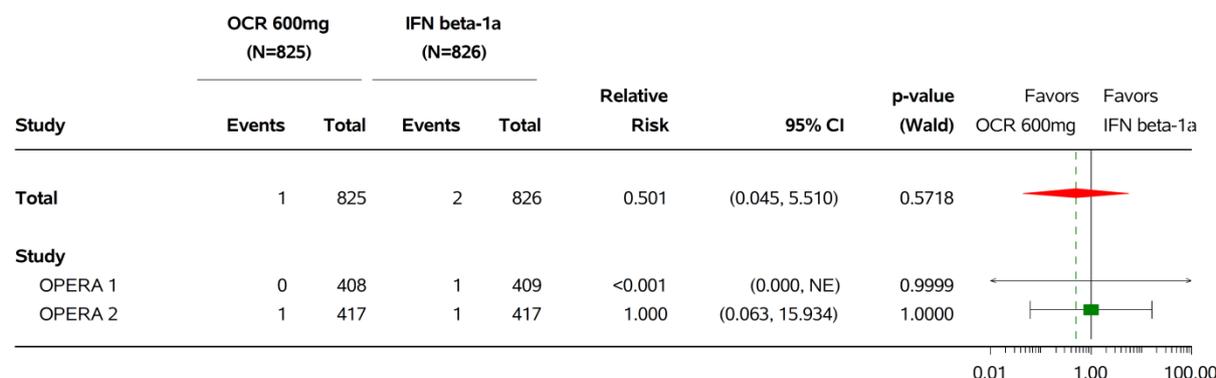


Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL4EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:33

Patienten mit UE Grad 5

Gesamtstudienpopulation

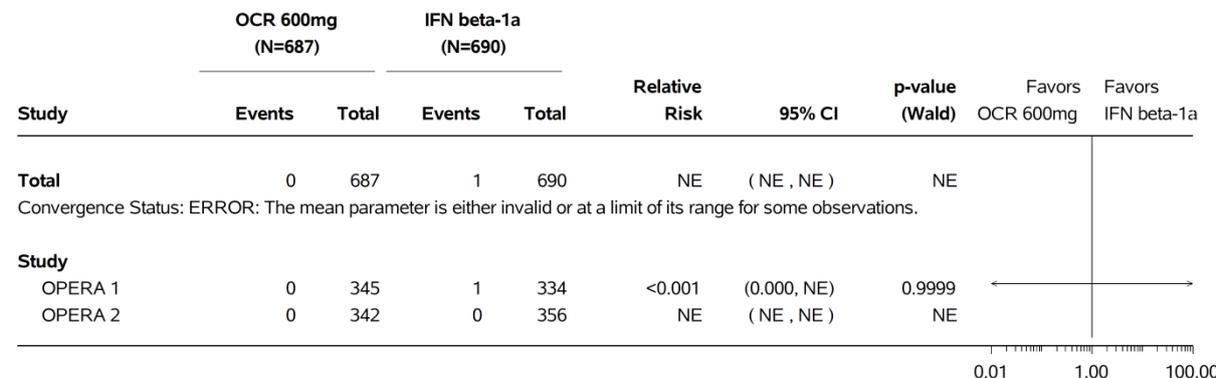
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 5 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 5 (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL5EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:03

RMS1

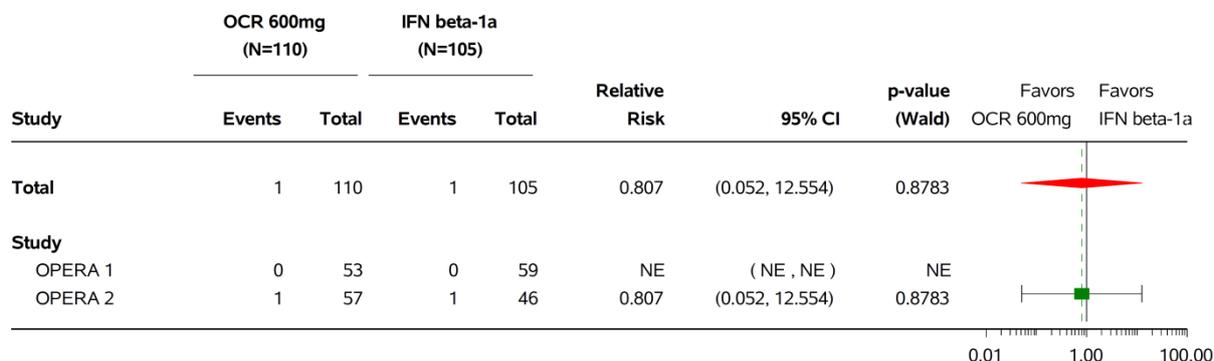
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 5 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 5 (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL5EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:20

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs Grade 5 (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs Grade 5 (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS2

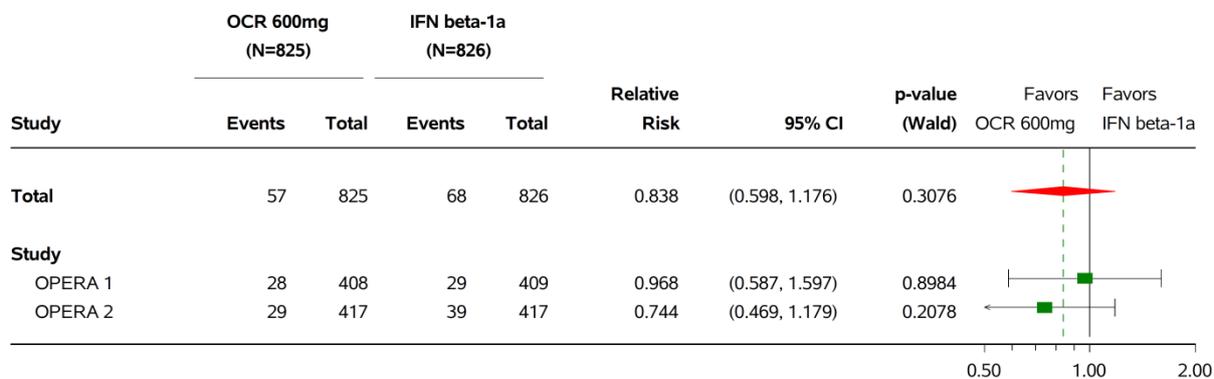


Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL5EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:34

Patienten mit SUE

Gesamtstudienpopulation

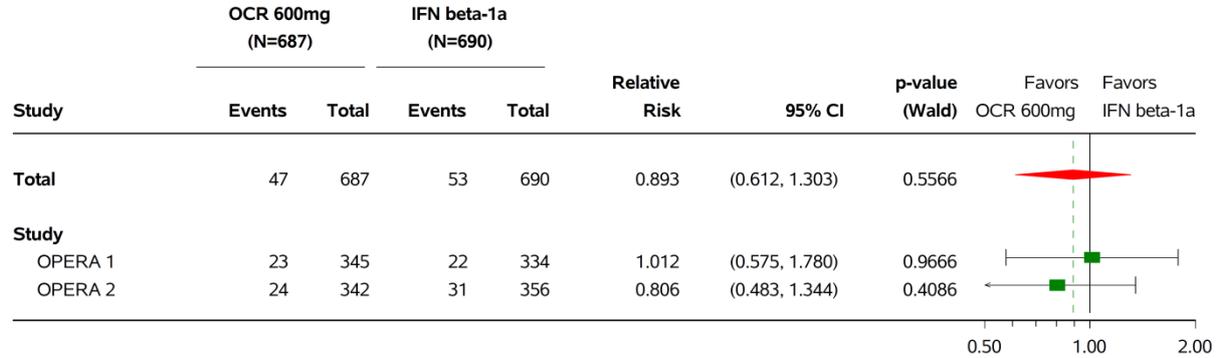
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Any SAEs (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Any SAEs (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL6EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:04

RMS1

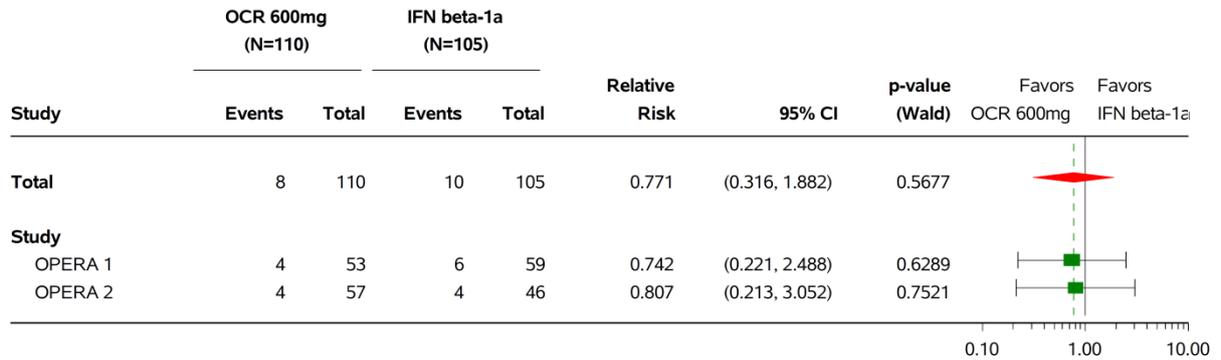
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Any SAEs (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Any SAEs (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL6EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:21

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Any SAEs (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Any SAEs (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS2

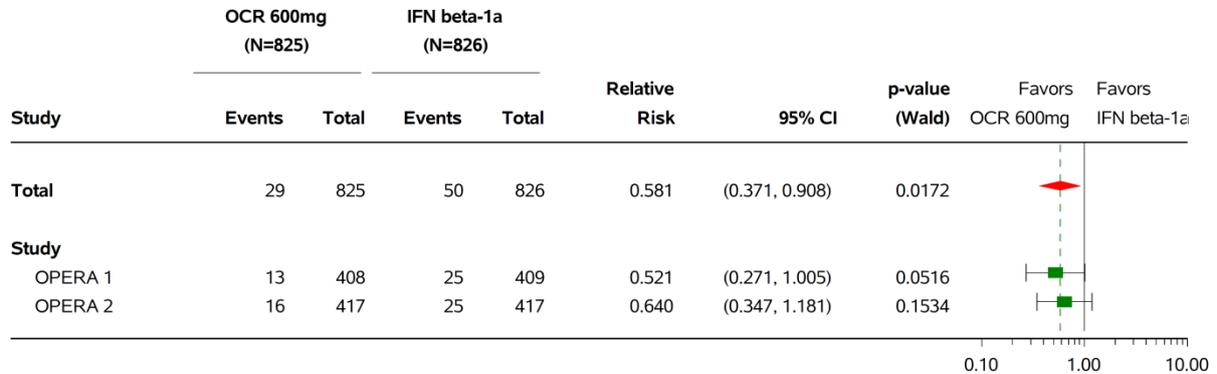


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL6EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:34

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Gesamtstudienpopulation

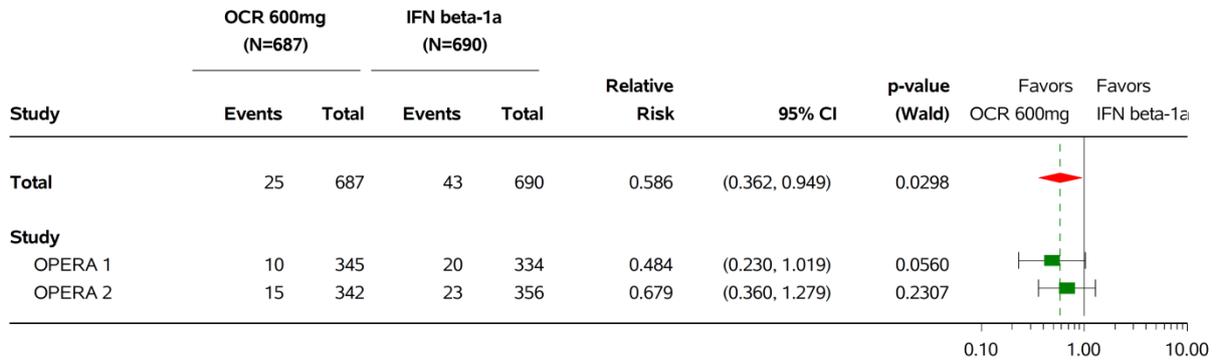
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs leading to treatment discontinuation (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs leading to treatment discontinuation (excluding relapse)' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL7EX_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:05

RMS1

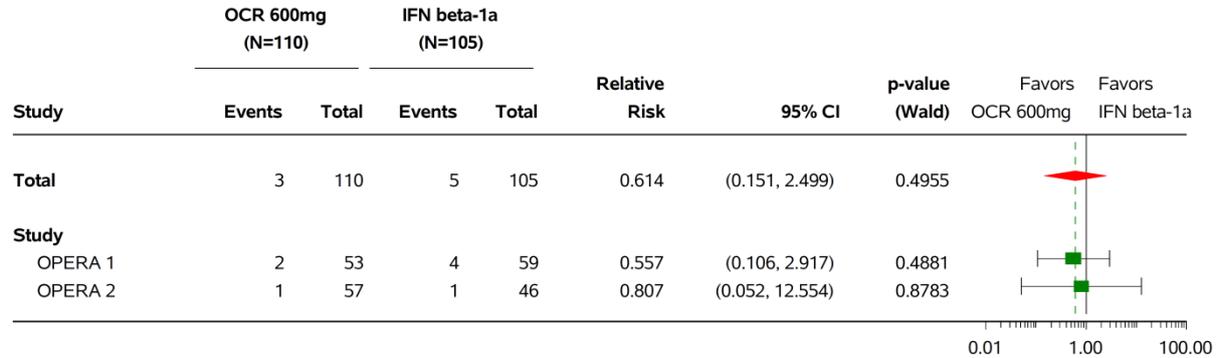
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs leading to treatment discontinuation (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs leading to treatment discontinuation (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL7EX_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:22

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'AEs leading to treatment discontinuation (excluding relapse)'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'AEs leading to treatment discontinuation (excluding relapse)' by Study
 SLICING: RMS2



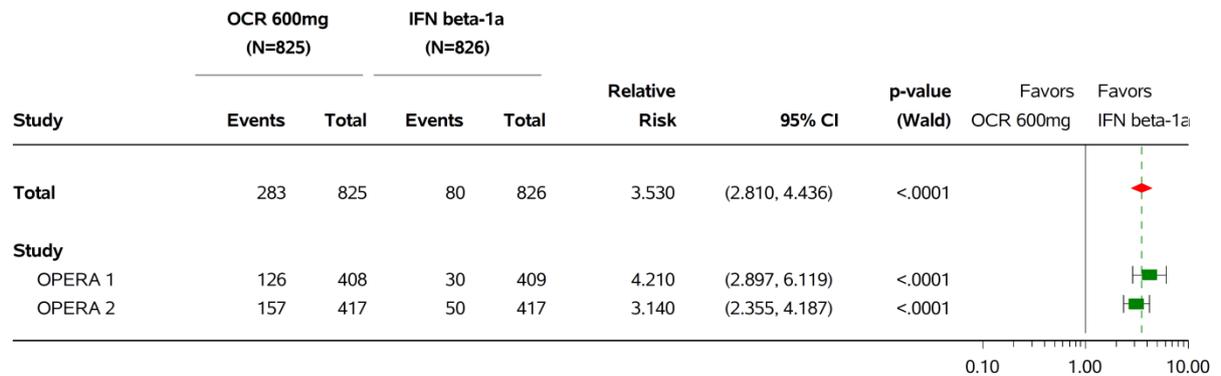
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL7EX_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:35

Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse

Infusionsbedingte Reaktion

Gesamtstudienpopulation

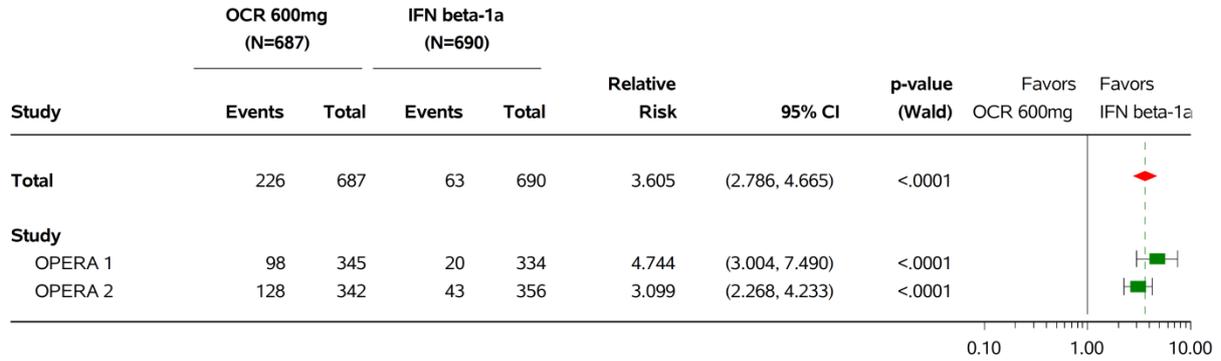
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INFUSION RELATED REACTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INFUSION RELATED REACTION' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL23_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:11

RMS1

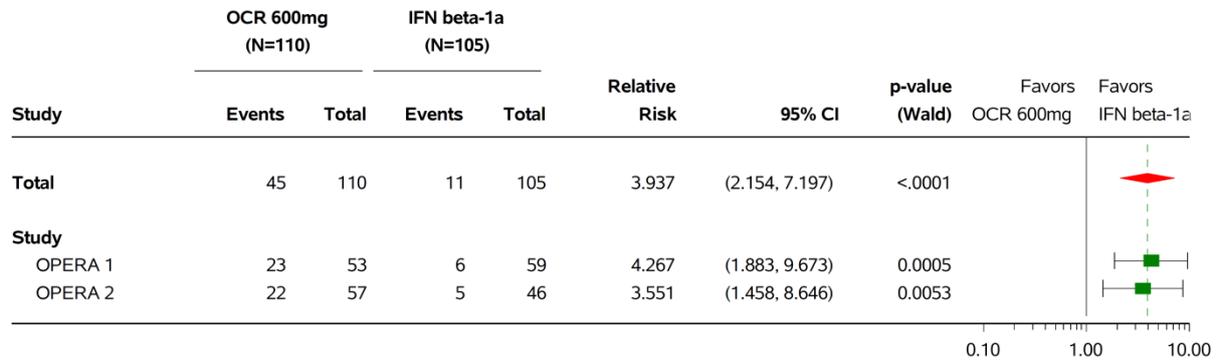
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INFUSION RELATED REACTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INFUSION RELATED REACTION' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL23_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:26

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INFUSION RELATED REACTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INFUSION RELATED REACTION' by Study
 SLICING: RMS2

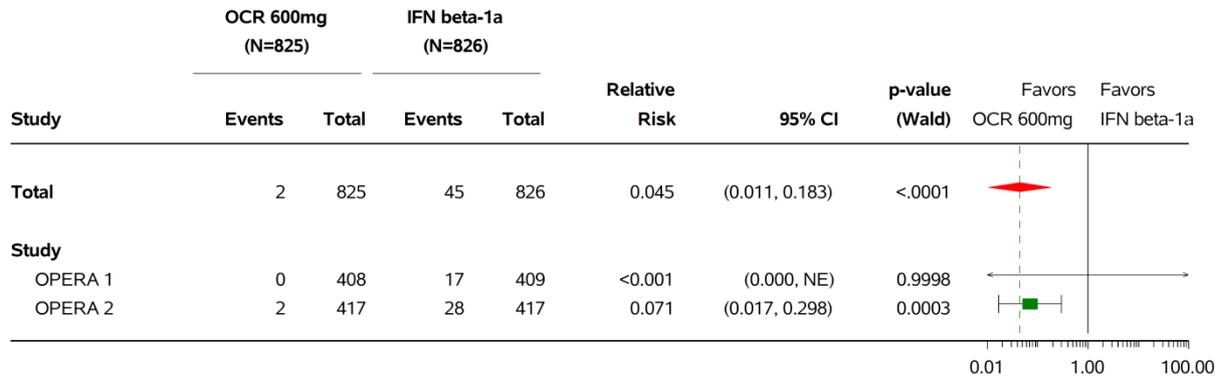


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL23_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:40

Reaktionen an der Injektionsstelle

Gesamtstudienpopulation

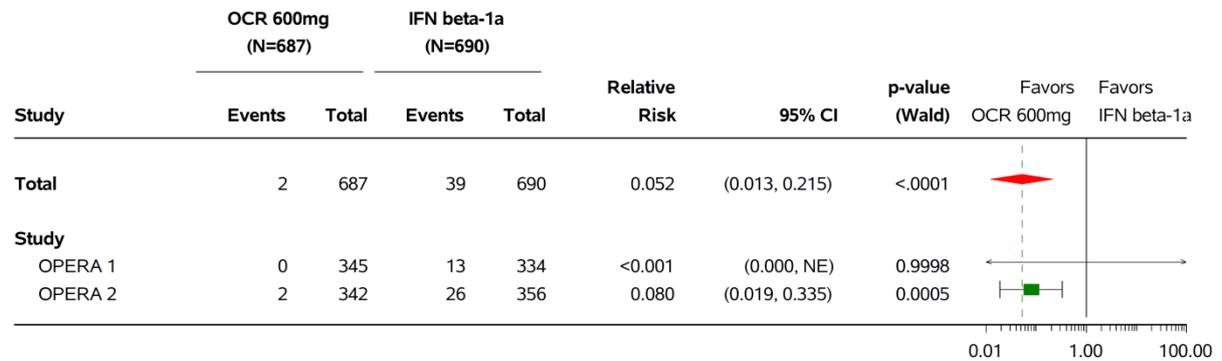
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INJECTION SITE REACTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INJECTION SITE REACTION' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL25_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:12

RMS1

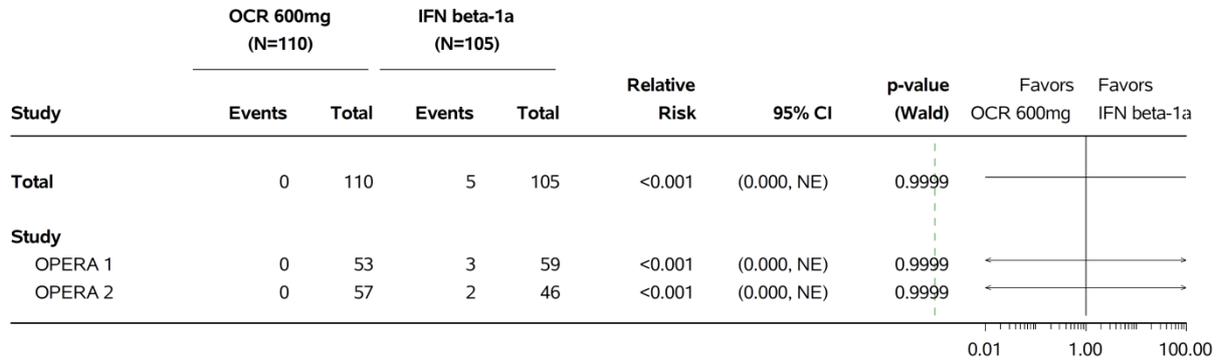
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INJECTION SITE REACTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INJECTION SITE REACTION' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL25_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:27

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INJECTION SITE REACTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INJECTION SITE REACTION' by Study
 SLICING: RMS2

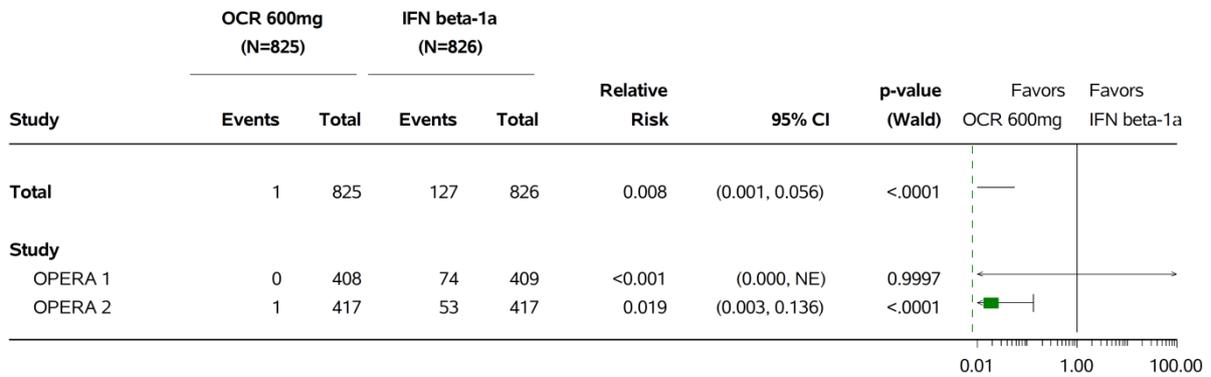


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL25_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:41

Rötungen an der Injektionsstelle

Gesamtstudienpopulation

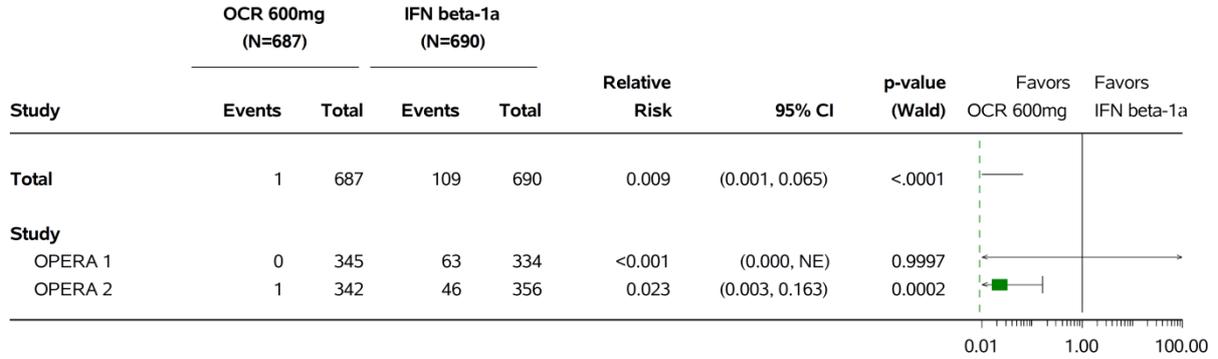
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INJECTION SITE ERYTHEMA'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INJECTION SITE ERYTHEMA' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL24_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:11

RMS1

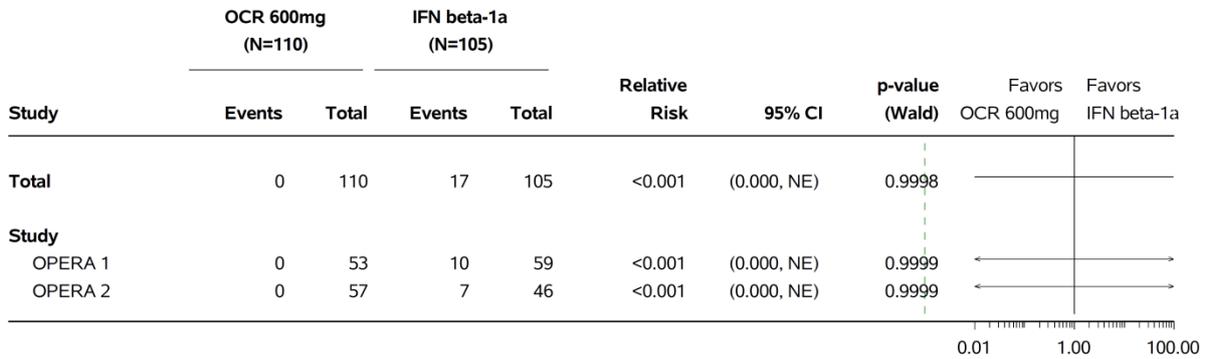
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INJECTION SITE ERYTHEMA'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INJECTION SITE ERYTHEMA' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL24_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:27

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INJECTION SITE ERYTHEMA'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INJECTION SITE ERYTHEMA' by Study
 SLICING: RMS2



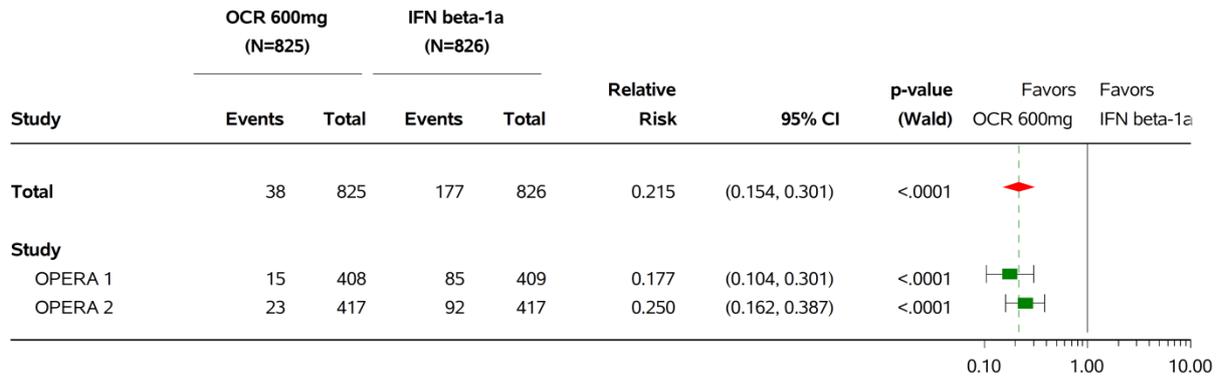
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL24_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:41

Unerwünschte Ereignisse des Symptomkomplexes grippeähnliche Symptome

Grippeähnliche Symptome

Gesamtstudienpopulation

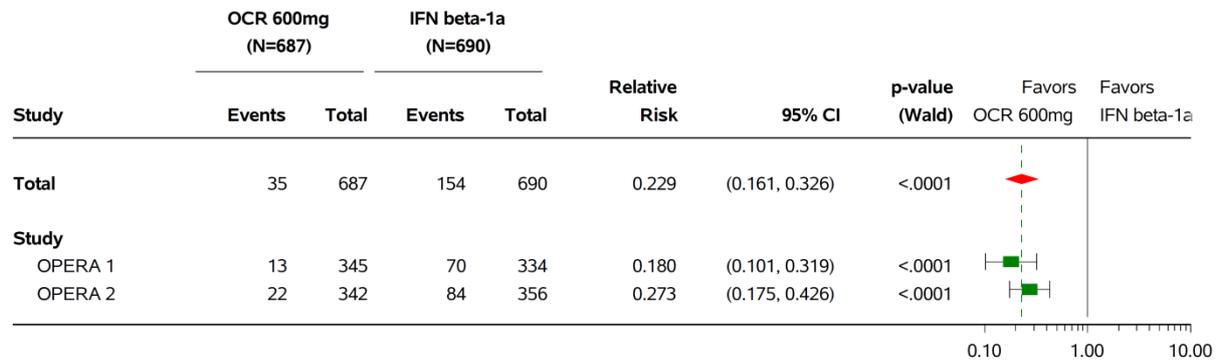
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INFLUENZA LIKE ILLNESS'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INFLUENZA LIKE ILLNESS' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL22_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:11

RMS1

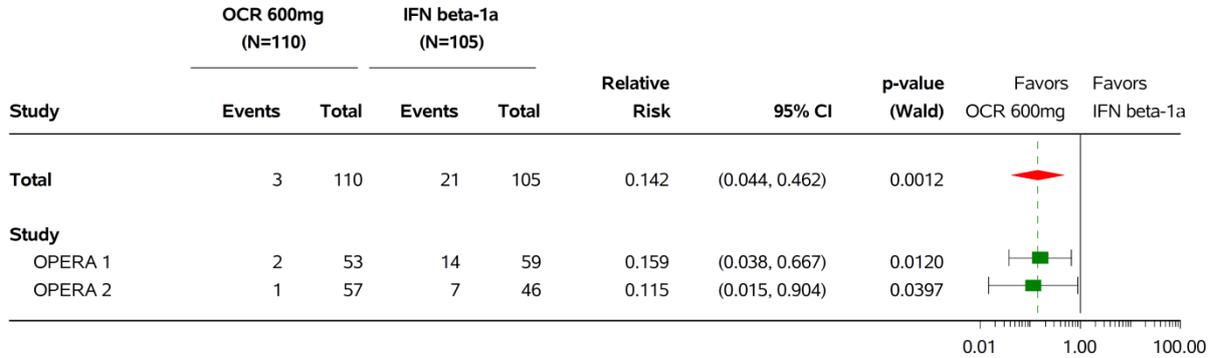
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INFLUENZA LIKE ILLNESS'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INFLUENZA LIKE ILLNESS' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL22_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:26

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: INFLUENZA LIKE ILLNESS'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: INFLUENZA LIKE ILLNESS' by Study
 SLICING: RMS2

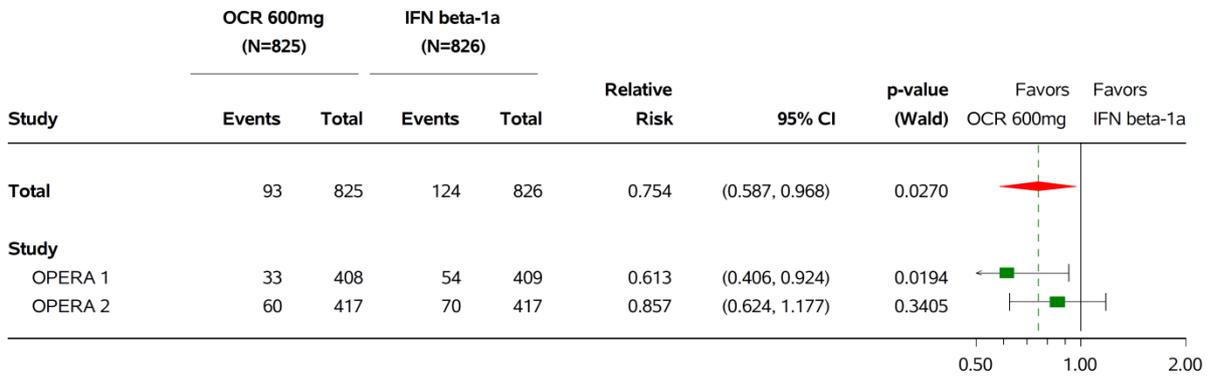


Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL22_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:40

Kopfschmerzen

Gesamtstudienpopulation

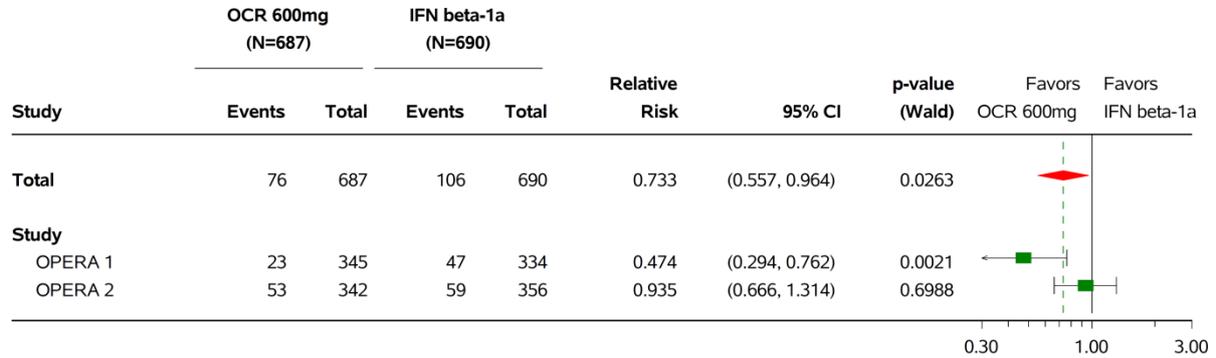
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: HEADACHE'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: HEADACHE' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL20_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:10

RMS1

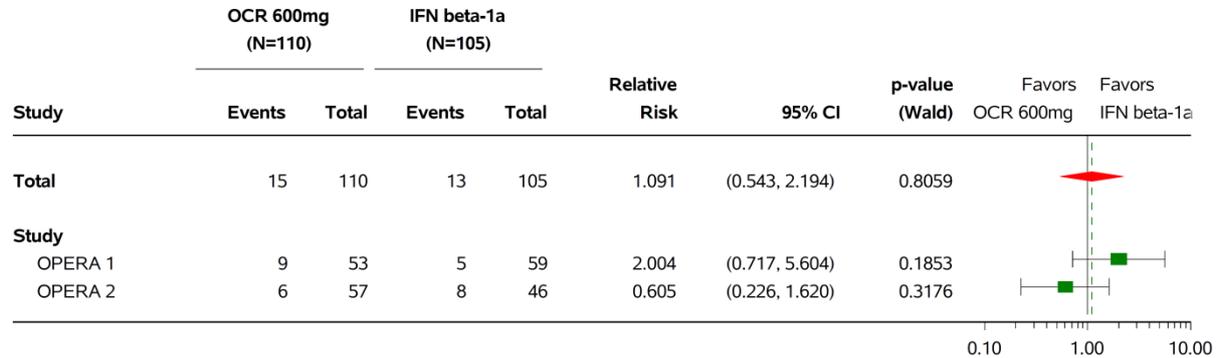
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: HEADACHE'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: HEADACHE' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL20_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:25

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: HEADACHE'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: HEADACHE' by Study
 SLICING: RMS2

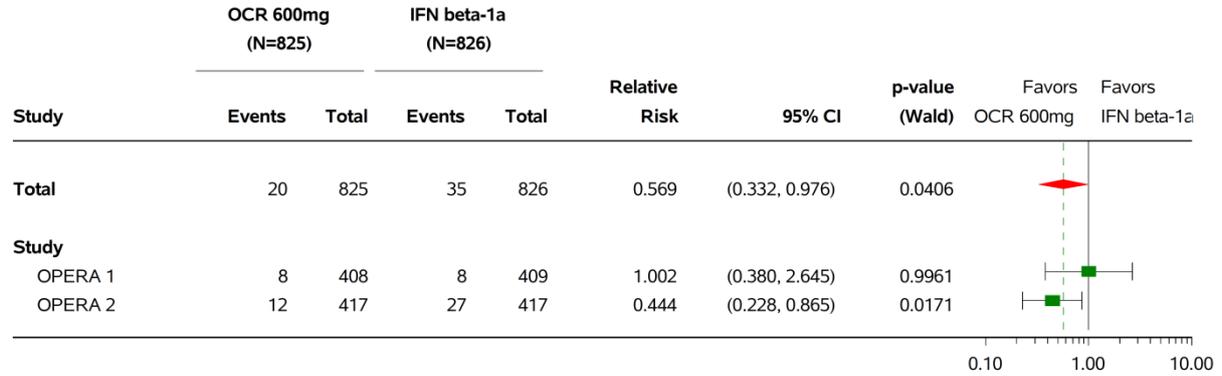


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL20_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:39

Muskelschmerz/ Myalgie

Gesamtstudienpopulation

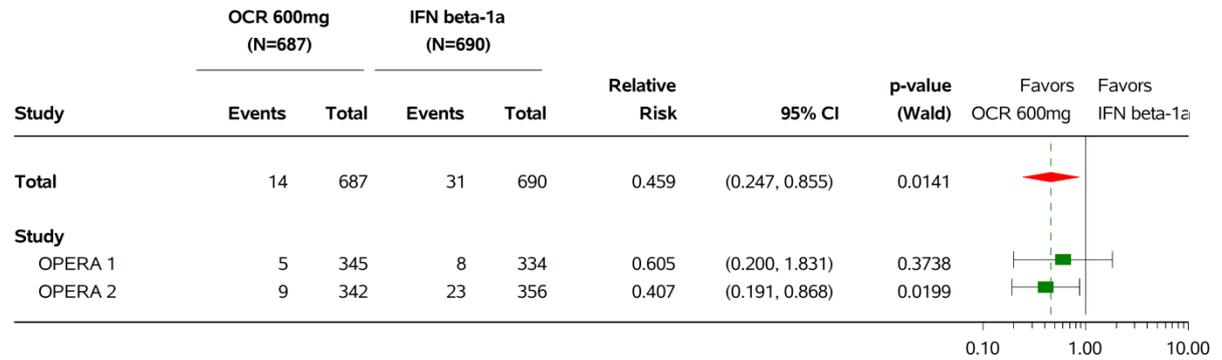
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: MYALGIA'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: MYALGIA' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL27_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:13

RMS1

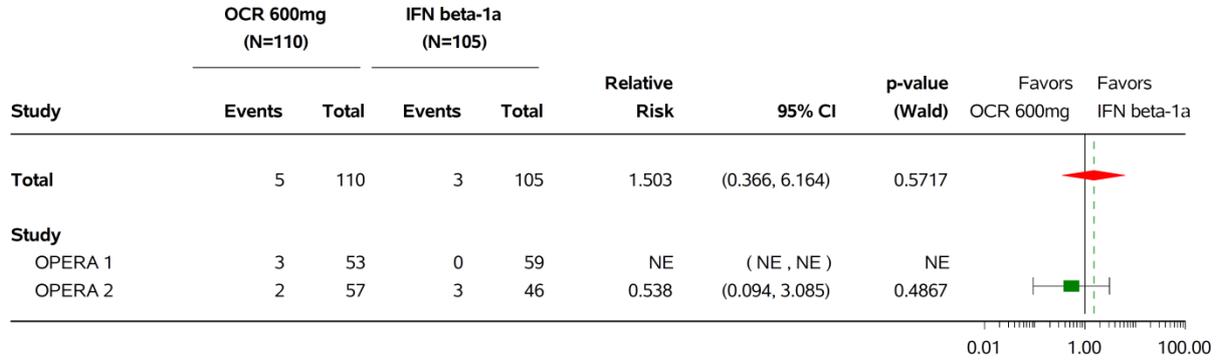
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: MYALGIA'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: MYALGIA' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL27_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:28

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: MYALGIA'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: MYALGIA' by Study
 SLICING: RMS2



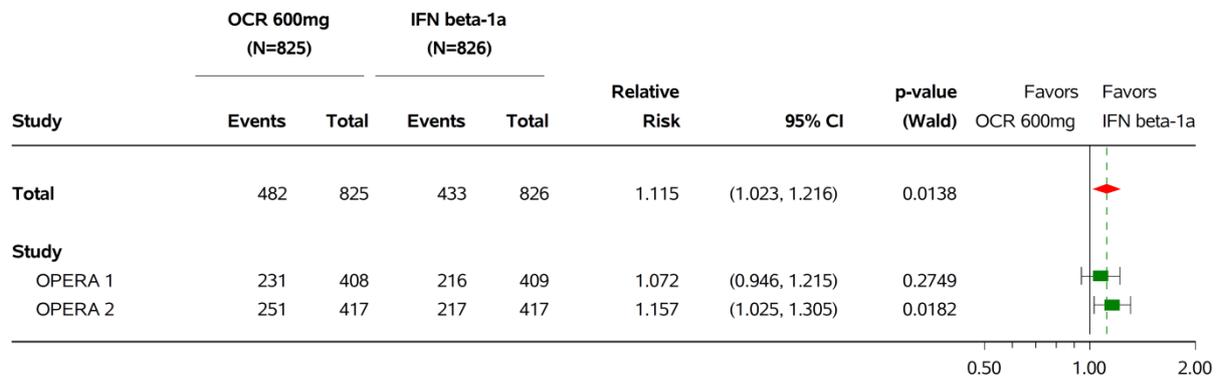
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL27_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:42

Unerwünschte Ereignisse der Kategorie Infektionen

Gesamtrate Infektionen

Gesamtstudienpopulation

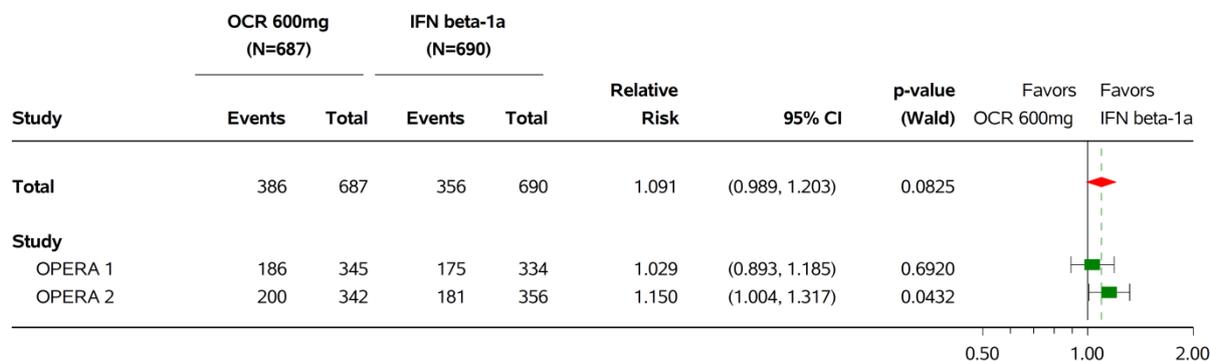
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Any Infections'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Any Infections' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL9_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:05

RMS1

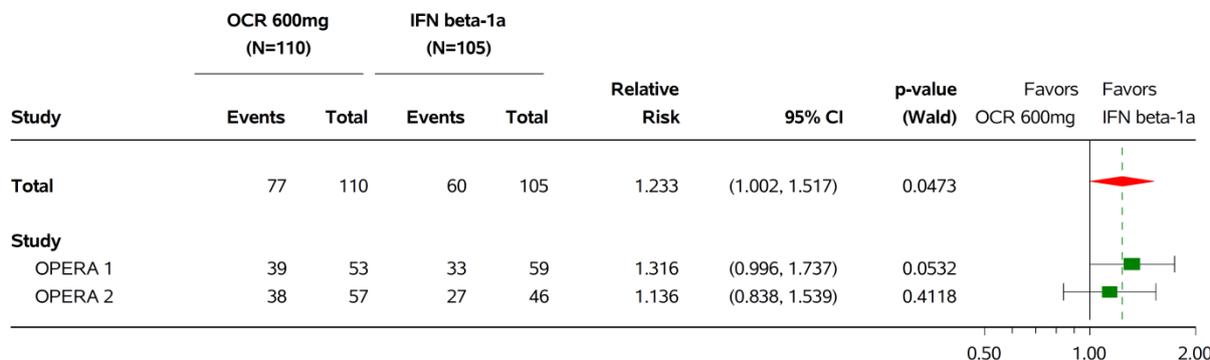
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Any Infections'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Any Infections' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL9_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:22

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Any Infections'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Any Infections' by Study
 SLICING: RMS2

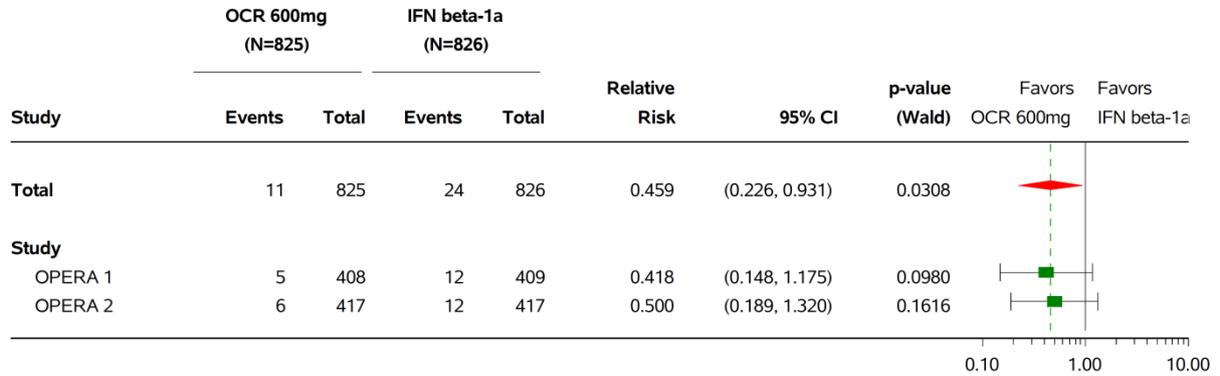


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL9_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:36

Schwerwiegende Infektionen

Gesamtstudienpopulation

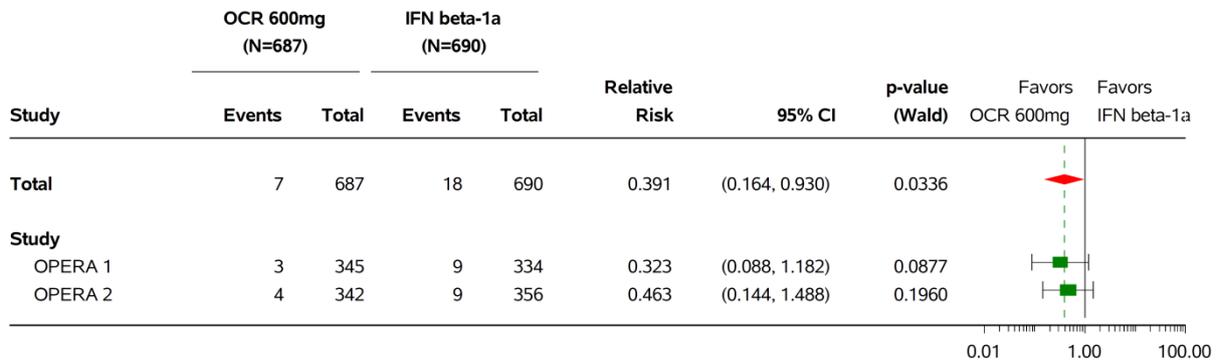
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Serious Infections'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Serious Infections' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL10_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:06

RMS1

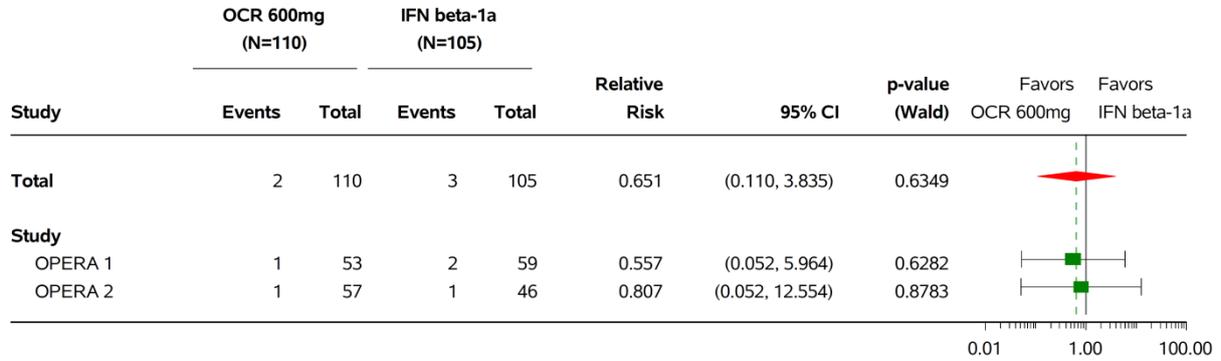
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Serious Infections'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Serious Infections' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL10_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:22

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Serious Infections'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Serious Infections' by Study
 SLICING: RMS2

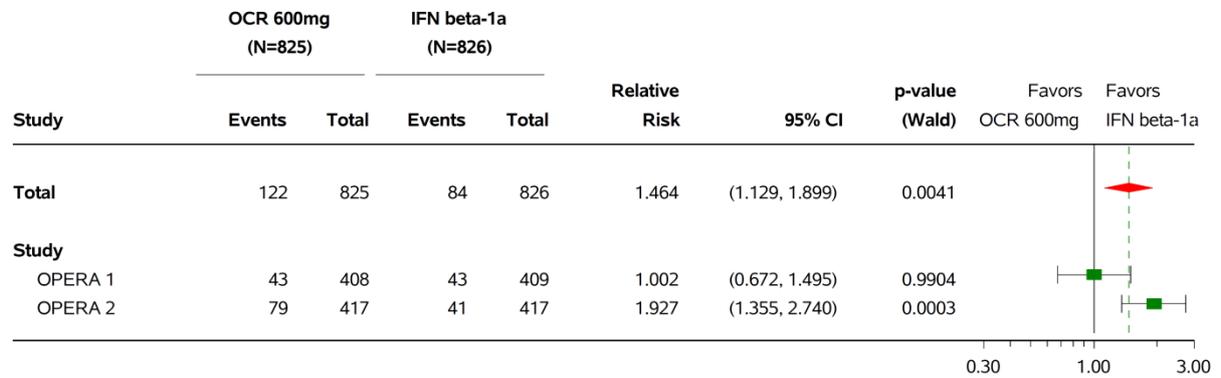


Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL10_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:36

Nasopharyngitis

Gesamtstudienpopulation

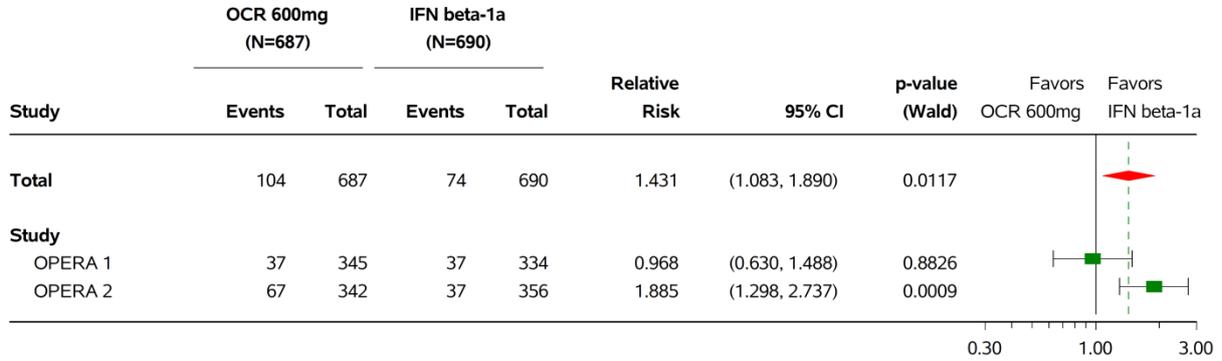
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: NASOPHARYNGITIS'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: NASOPHARYNGITIS' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL28_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:13

RMS1

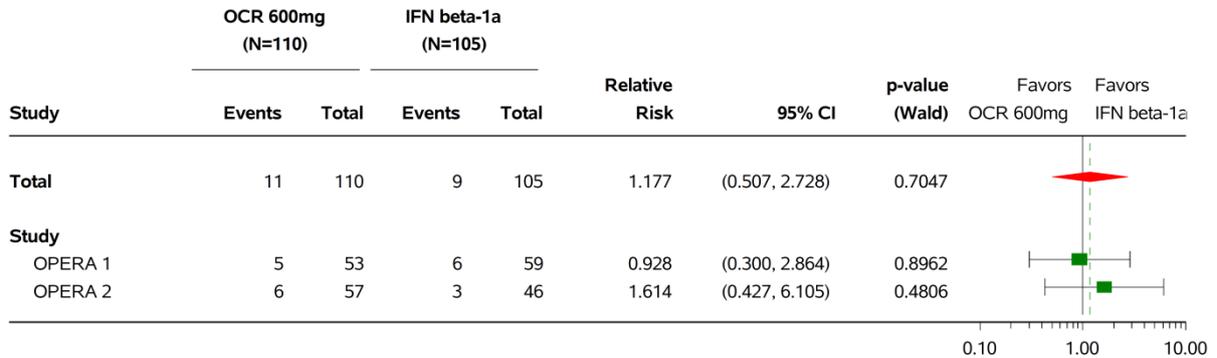
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: NASOPHARYNGITIS'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: NASOPHARYNGITIS' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL28_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:28

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: NASOPHARYNGITIS'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: NASOPHARYNGITIS' by Study
 SLICING: RMS2

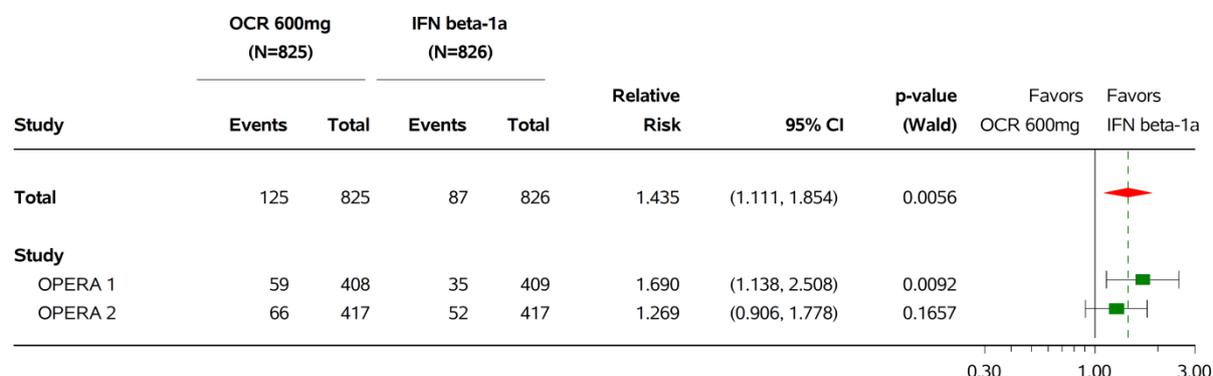


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL28_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:42

Infektion der oberen Atemwege

Gesamtstudienpopulation

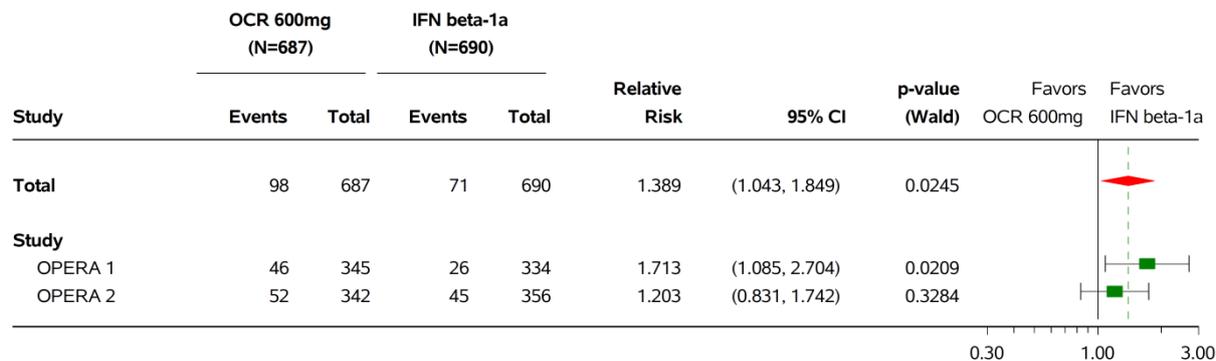
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL31_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:14

RMS1

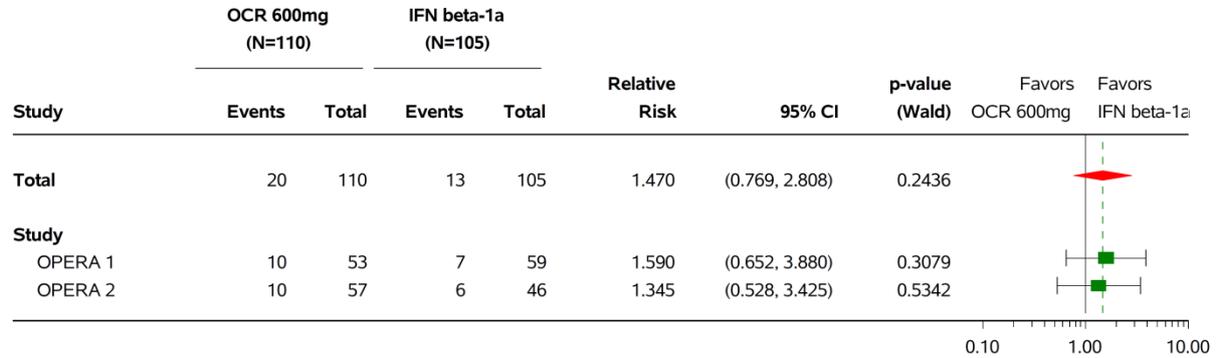
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL31_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:29

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Frequent AE: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Frequent AE: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION' by Study
 SLICING: RMS2



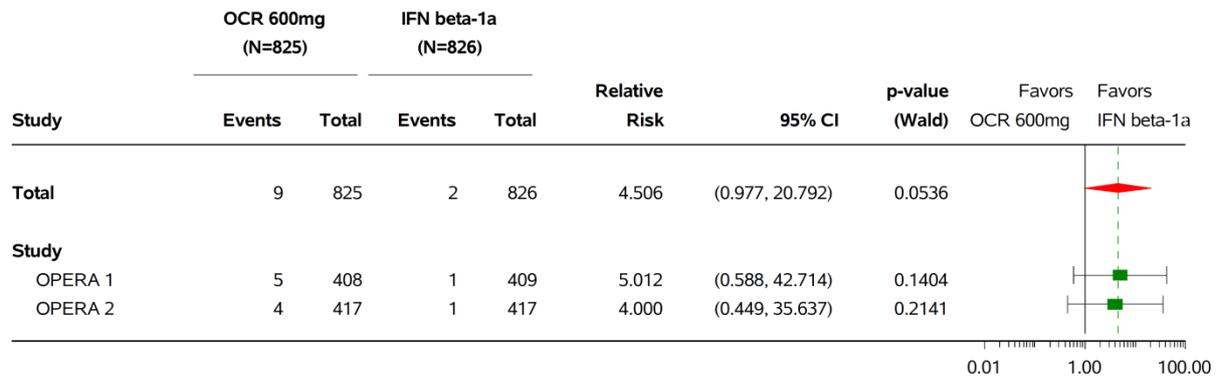
Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL31_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:43

Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Malignome und Prä-Malignome

Gesamtstudienpopulation

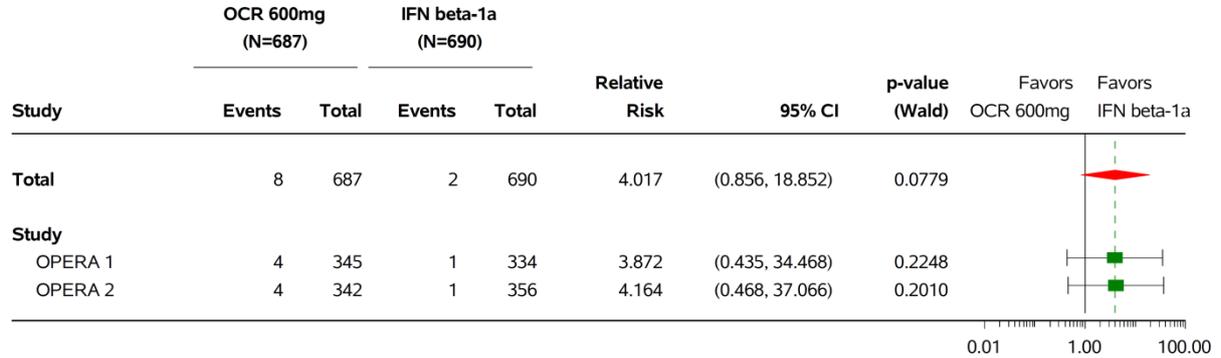
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Malignancies and Pre-Malignancies'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Malignancies and Pre-Malignancies' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_rsp_g_AESEL11_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:06

RMS1

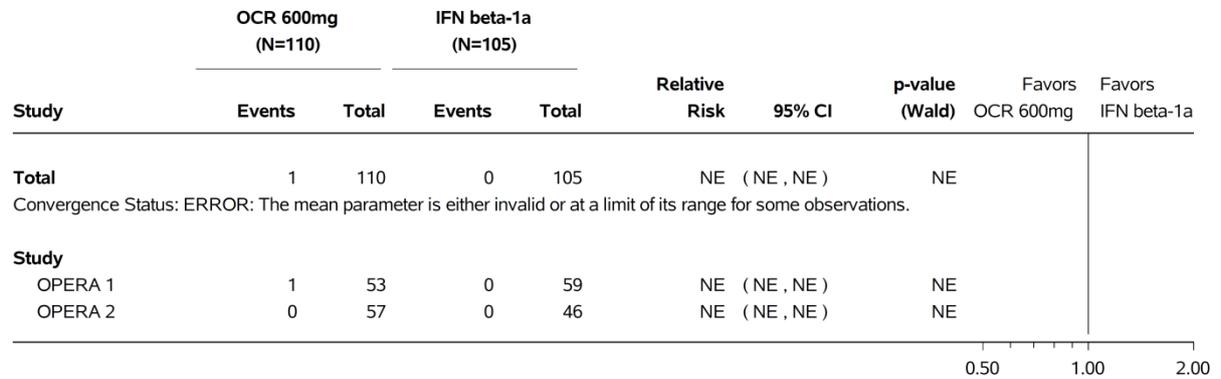
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Malignancies and Pre-Malignancies'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Malignancies and Pre-Malignancies' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL11_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:22

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Malignancies and Pre-Malignancies'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Malignancies and Pre-Malignancies' by Study
 SLICING: RMS2

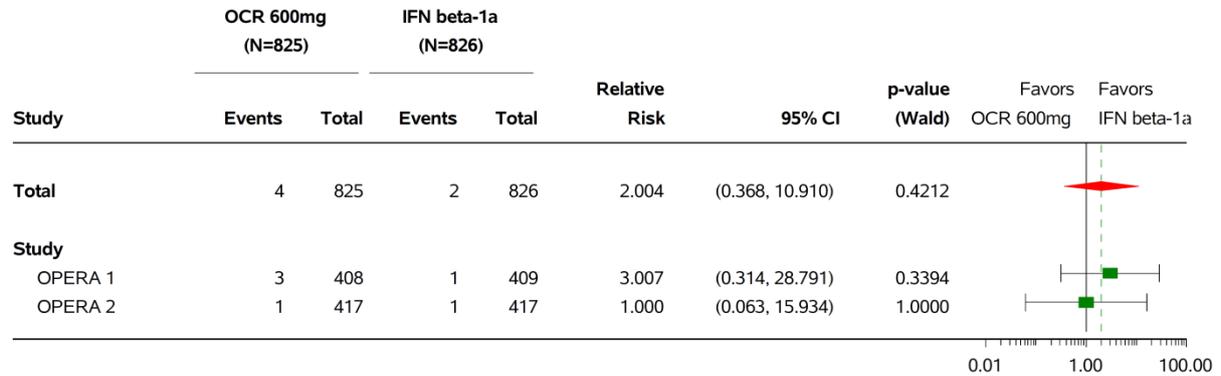


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL11_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:36

Malignome

Gesamtstudienpopulation

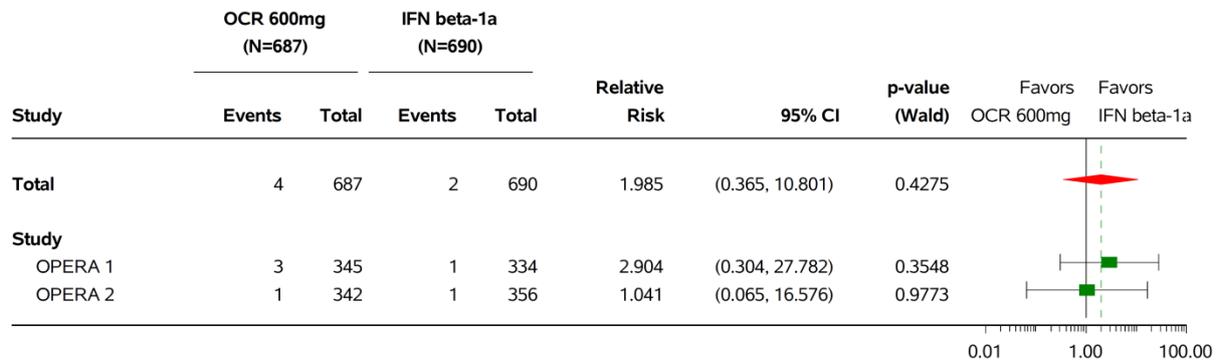
POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Malignancies only'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Malignancies only' by Study



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL12_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:07

RMS1

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Malignancies only'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Malignancies only' by Study
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL12_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:23

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Malignancies only'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Malignancies only' by Study
 SLICING: RMS2

Study	OCR 600mg (N=110)		IFN beta-1a (N=105)		Relative Risk	95% CI	p-value (Wald)	Favors OCR 600mg	Favors IFN beta-1a
	Events	Total	Events	Total					
Total	0	110	0	105	NE	(NE , NE)	NE		
Study									
OPERA 1	0	53	0	59	NE	(NE , NE)	NE		
OPERA 2	0	57	0	46	NE	(NE , NE)	NE		

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL12_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:37

Prä-Malignome

Gesamtstudienpopulation

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Pre-Malignancies only'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Pre-Malignancies only' by Study

Study	OCR 600mg (N=825)		IFN beta-1a (N=826)		Relative Risk	95% CI	p-value (Wald)	Favors OCR 600mg	Favors IFN beta-1a
	Events	Total	Events	Total					
Total	5	825	0	826	NE	(NE , NE)	NE		
Study									
OPERA 1	2	408	0	409	NE	(NE , NE)	NE		
OPERA 2	3	417	0	417	NE	(NE , NE)	NE		

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL13_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:07

RMS1

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Pre-Malignancies only'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Pre-Malignancies only' by Study
 SLICING: RMS1

Study	OCR 600mg (N=687)		IFN beta-1a (N=690)		Relative Risk	95% CI	p-value (Wald)	Favors OCR 600mg	Favors IFN beta-1a
	Events	Total	Events	Total					
Total	4	687	0	690	NE	(NE , NE)	NE		
Study									
OPERA 1	1	345	0	334	NE	(NE , NE)	NE		
OPERA 2	3	342	0	356	NE	(NE , NE)	NE		

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL13_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:23

RMS2

POPULATION: SAFETY
 ENDPOINT: 'Pre-Malignancies only'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Forest Plot for 'Pre-Malignancies only' by Study
 SLICING: RMS2

Study	OCR 600mg (N=110)		IFN beta-1a (N=105)		Relative Risk	95% CI	p-value (Wald)	Favors OCR 600mg	Favors IFN beta-1a
	Events	Total	Events	Total					
Total	1	110	0	105	NE	(NE , NE)	NE		
Convergence Status: ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.									
Study									
OPERA 1	1	53	0	59	NE	(NE , NE)	NE		
OPERA 2	0	57	0	46	NE	(NE , NE)	NE		

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_rsp_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_rsp_g_AESEL13_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:37

Suizidgedanken

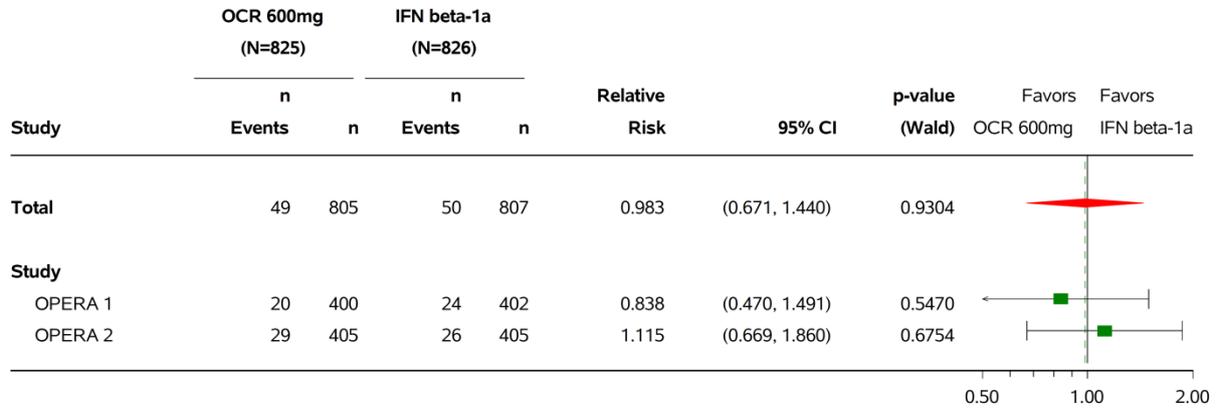
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)

ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Suicidal Ideation'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_cssrs_g_SUID_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:15

RMS1

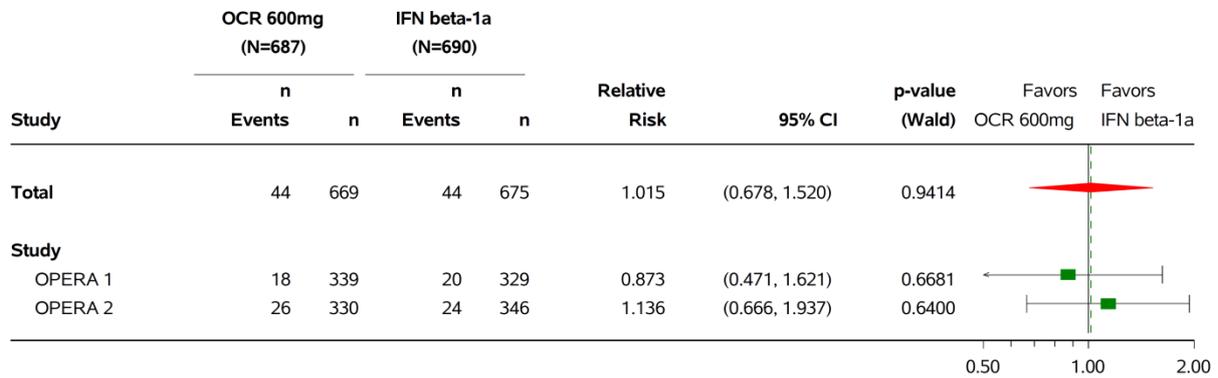
POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)

ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Suicidal Ideation'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

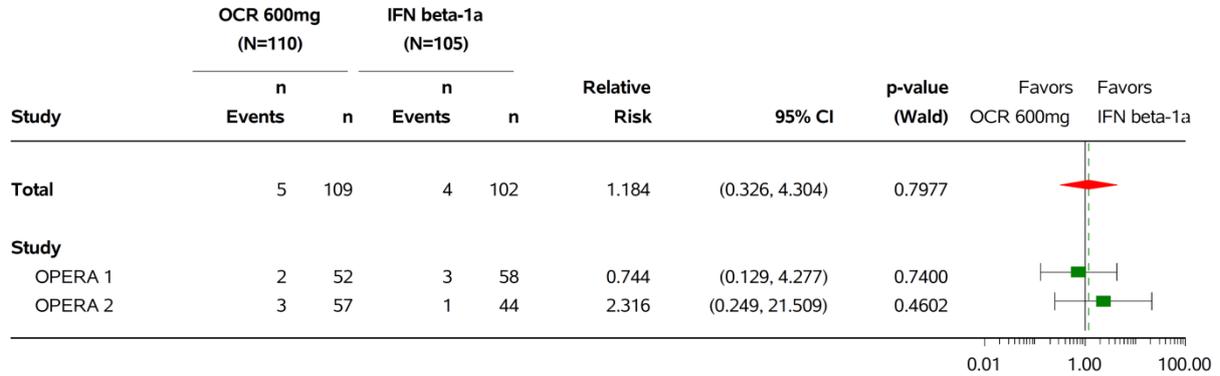
SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_cssrs_g_SUID_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:30

RMS2

POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)
 ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Suicidal Ideation'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 SLICING: RMS2

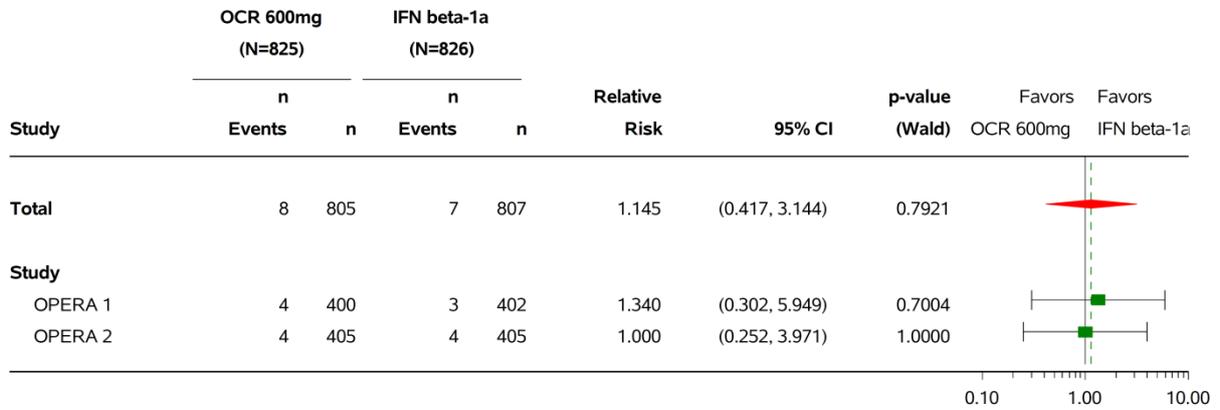


Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_cssrs_g_SUID_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:44

Suizidales Verhalten

Gesamtstudienpopulation

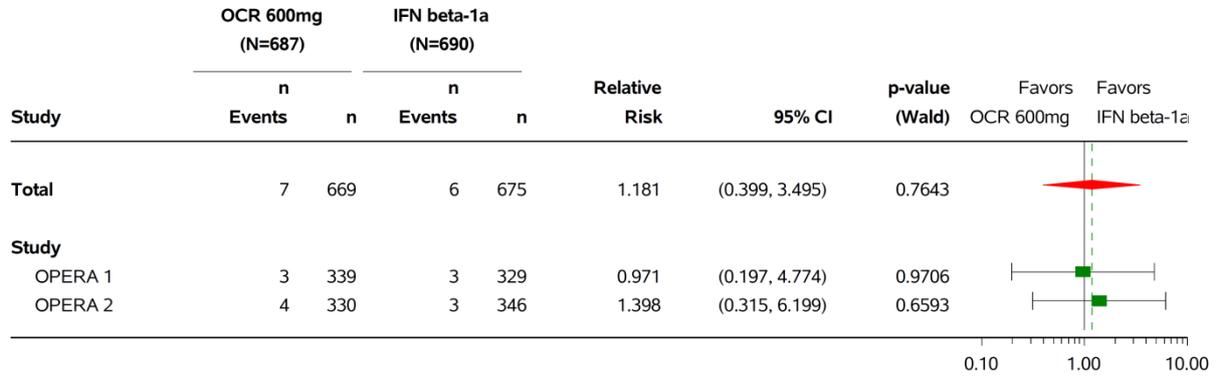
POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)
 ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Suicidal Behavior'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_cssrs_g_SUBH_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:16

RMS1

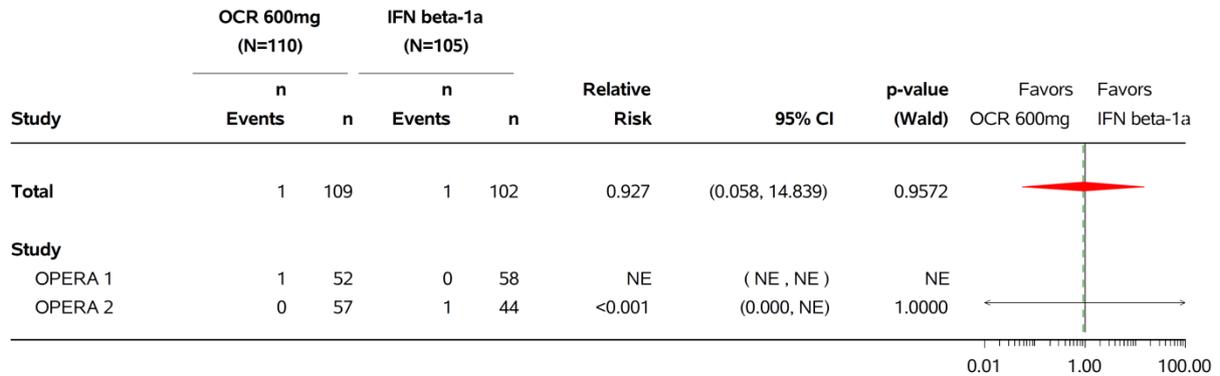
POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)
 ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Suicidal Behavior'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_cssrs_g_SUBH_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:30

RMS2

POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)
 ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Suicidal Behavior'
 MODEL: Adjusted by Study
 STUDY: WA21092 and WA21093
 SLICING: RMS2



Program: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422z.pbe/ctd3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ctd3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/ctd3422_s_fp_cssrs_g_SUBH_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:44

Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht

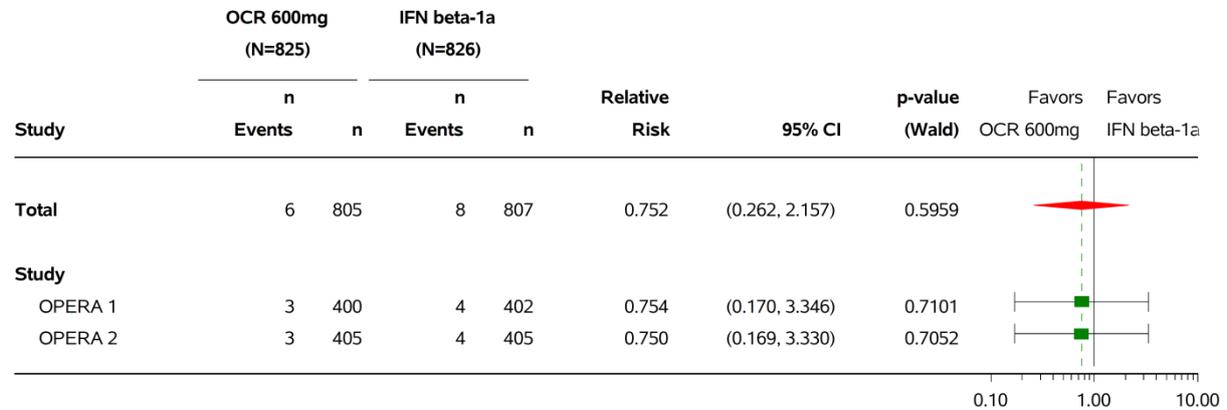
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)

ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Self-Injurious Behavior Without Suicidal Intent'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_cssrs_g_SIBH_SE_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:16

RMS1

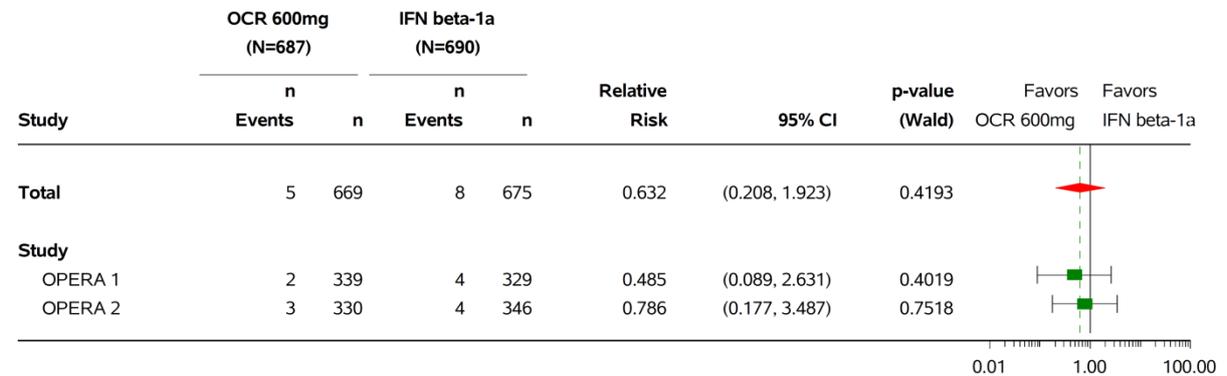
POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)

ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Self-Injurious Behavior Without Suicidal Intent'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS1



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_cssrs_g_SIBH_SE_RMS1_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:31

RMS2

POPULATION: Patients Assessed During Study Treatment (subset of safety population)

ENDPOINT: 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Self-Injurious Behavior Without Suicidal Intent'

MODEL: Adjusted by Study

STUDY: WA21092 and WA21093

SLICING: RMS2

Study	OCR 600mg (N=110)		IFN beta-1a (N=105)		Relative Risk	95% CI	p-value (Wald)	Favors OCR 600mg	Favors IFN beta-1a
	n Events	n	n Events	n					
Total	1	109	0	102	NE	(NE , NE)	NE		
Convergence Status: ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.									
Study									
OPERA 1	1	52	0	58	NE	(NE , NE)	NE		
OPERA 2	0	57	0	44	NE	(NE , NE)	NE		

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_s_fp_cssrs_g.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_s_fp_cssrs_g_SIBH_SE_RMS2_ST1_3422.pdf 09JAN2018 19:44

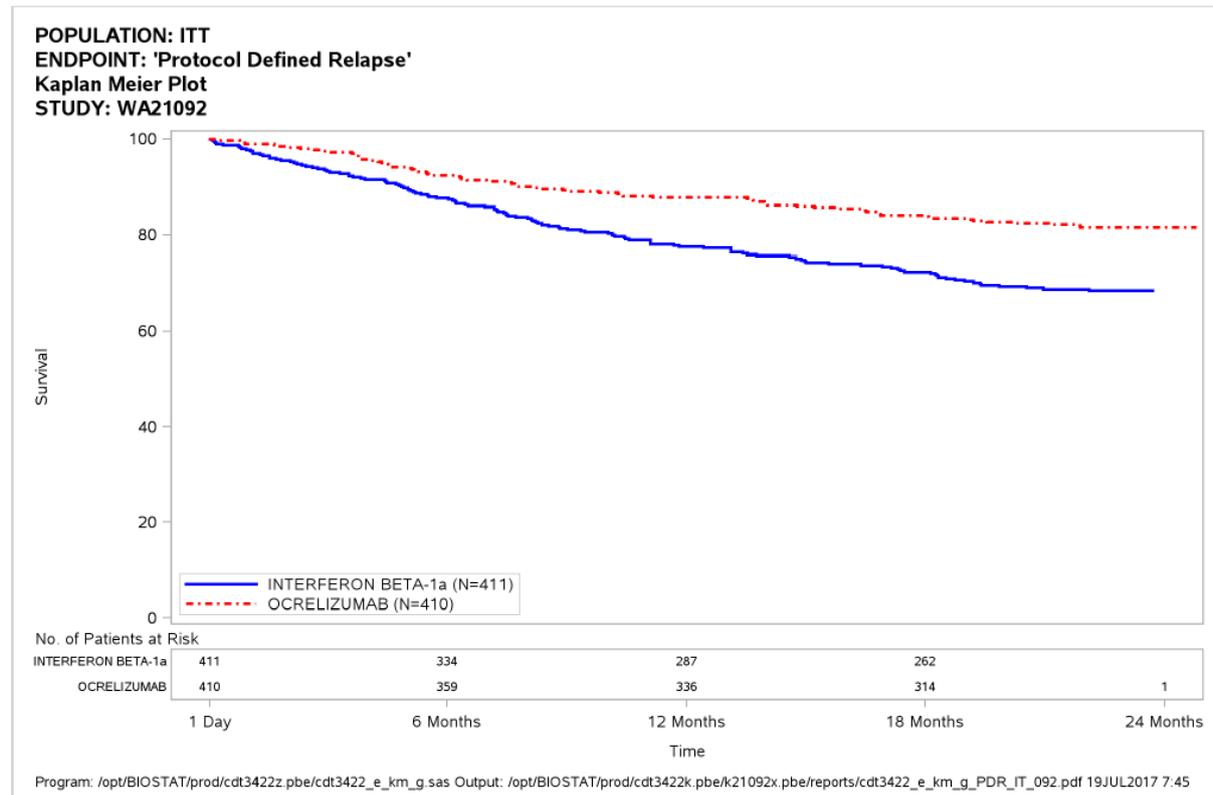
Kaplan-Meier-Kurve

Krankheitschübe

Zeit bis zum Auftreten eines Schubes

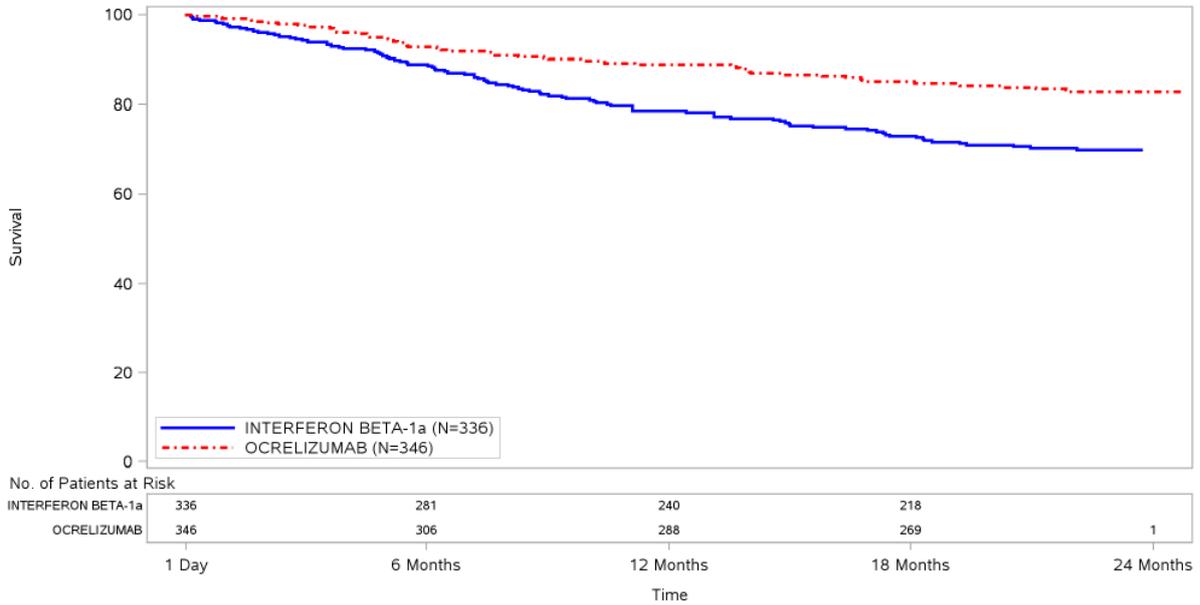
OPERA I

Gesamtstudienpopulation



RMS1

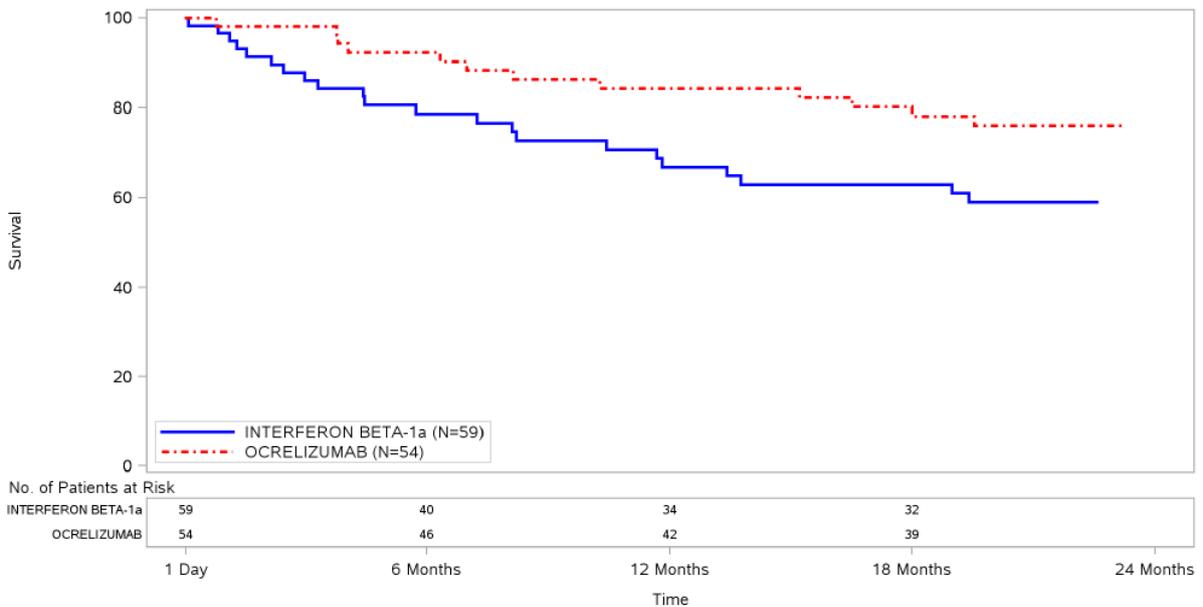
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_RMS1_092.pdf
 25JUL2017 14:54

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092

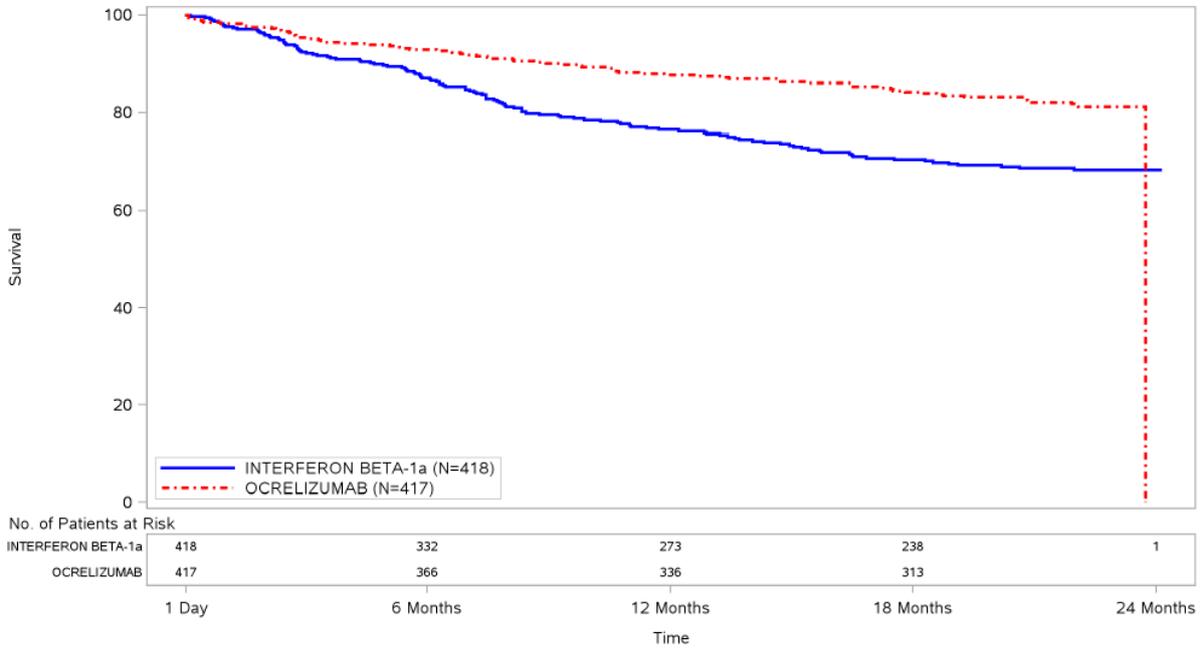


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:44

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

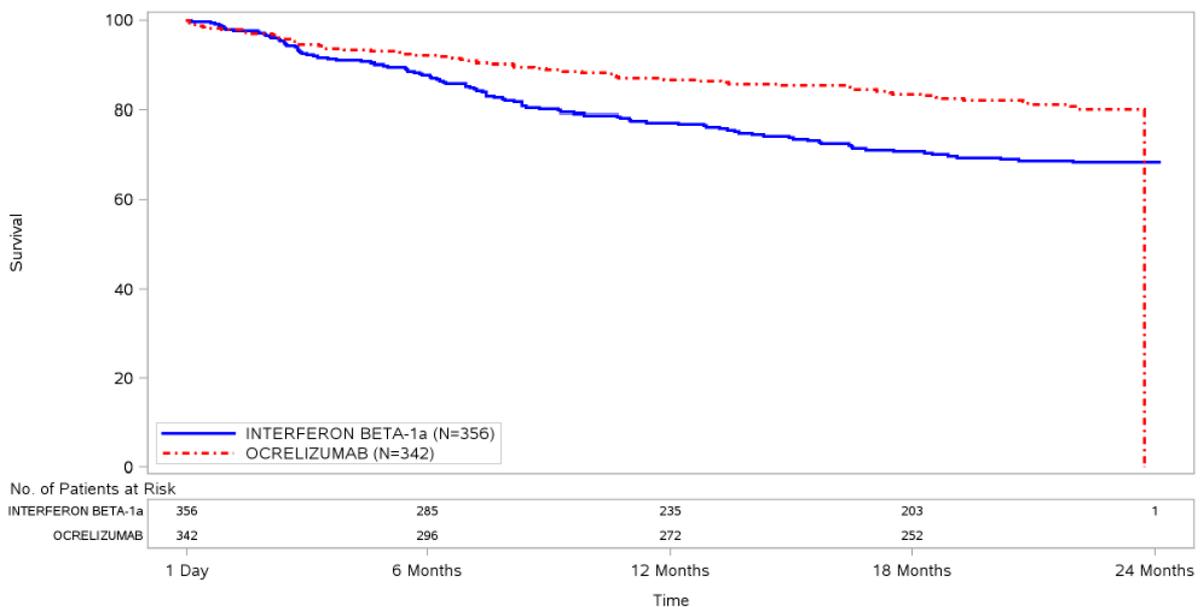
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_093.pdf 19JUL2017 10:10

RMS1

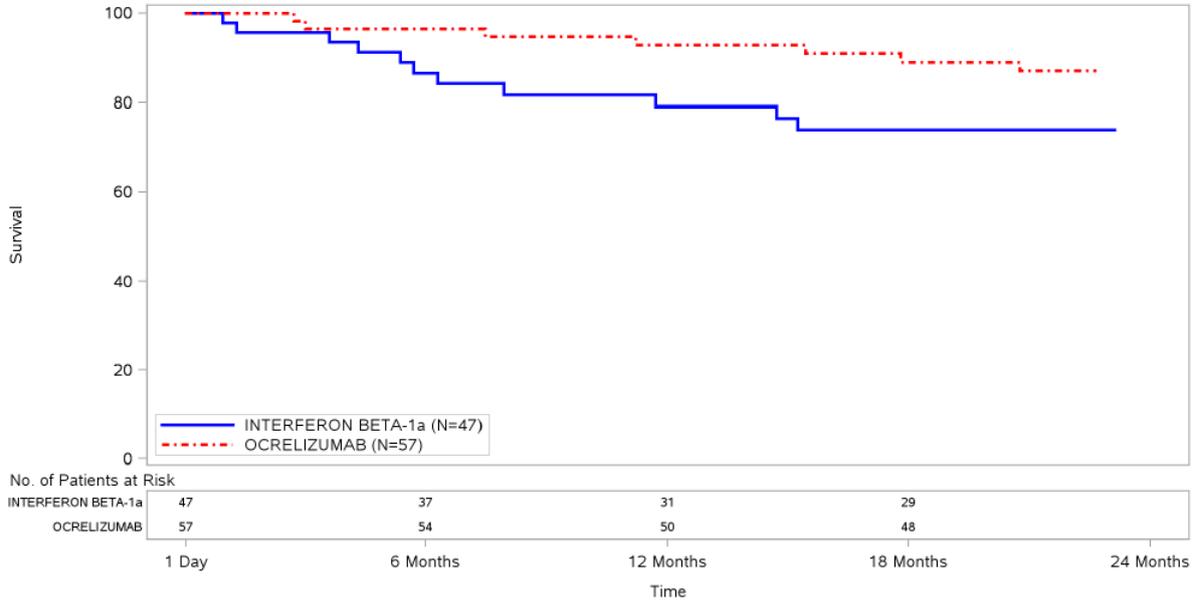
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 15:00

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093

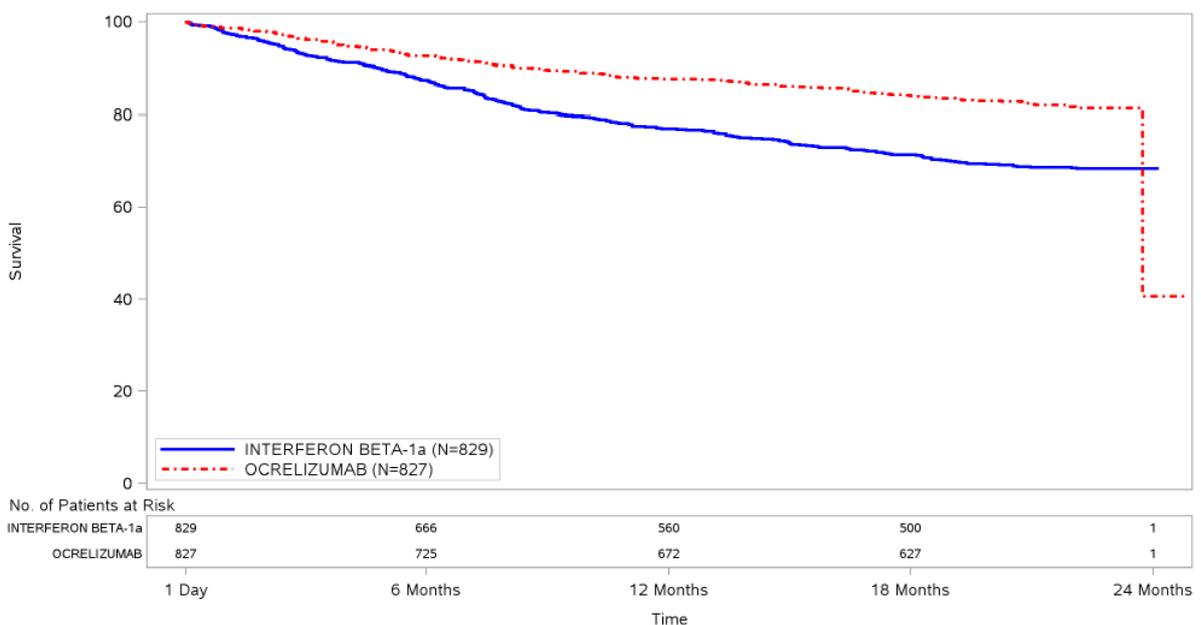


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:44

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

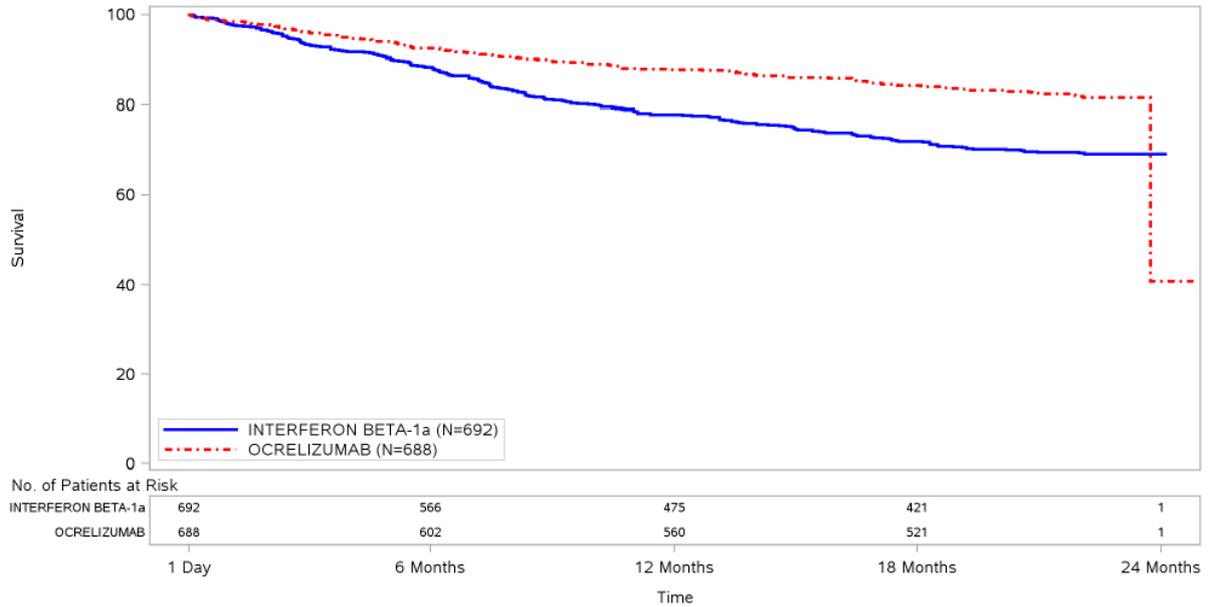
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_3422.pdf 19JUL2017 3:32

RMS1

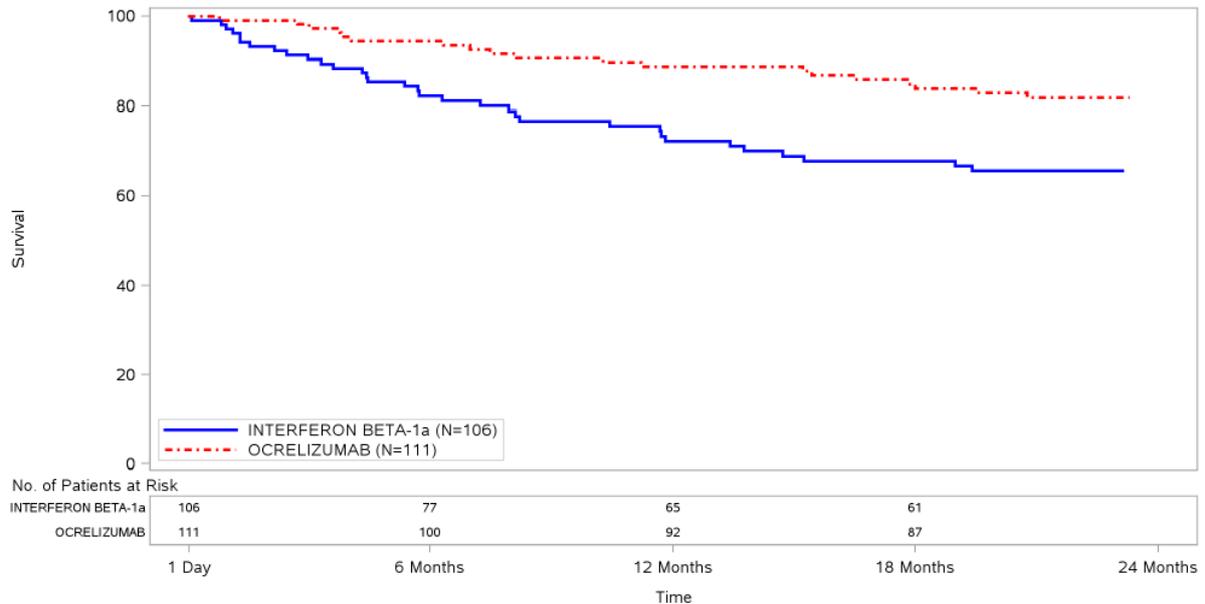
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_RMS1_3422.pdf
 20JUL2017 22:16

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: 'Protocol Defined Relapse'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PDR_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:31

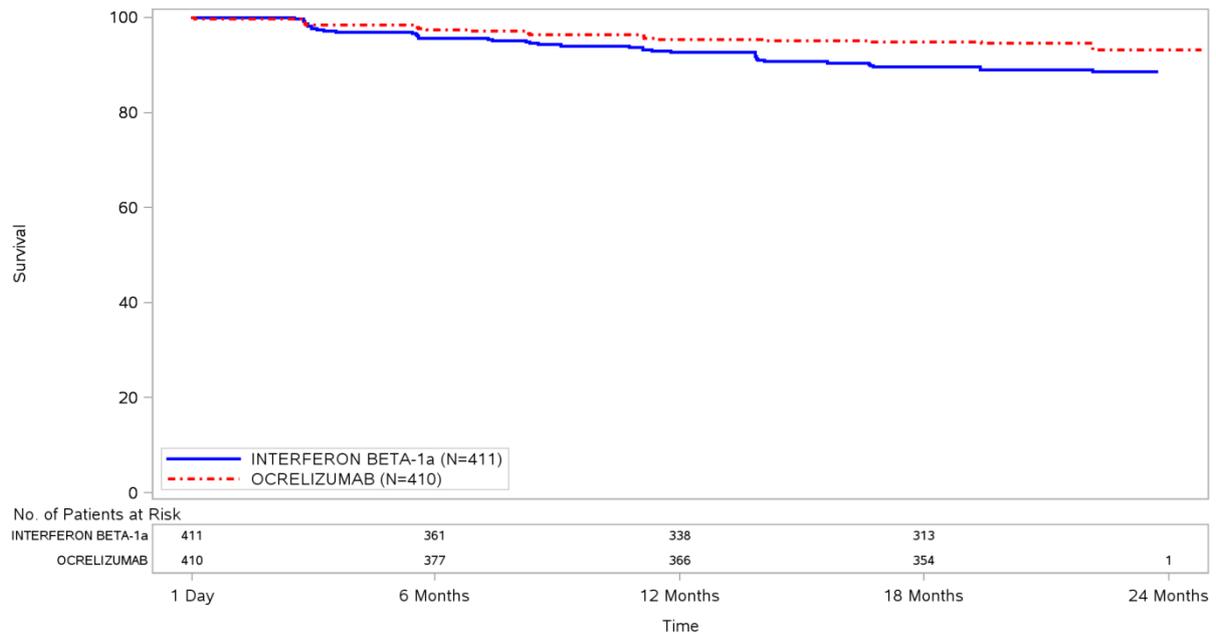
Fortschreiten der Behinderung

Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)

OPERA I

Gesamtstudienpopulation

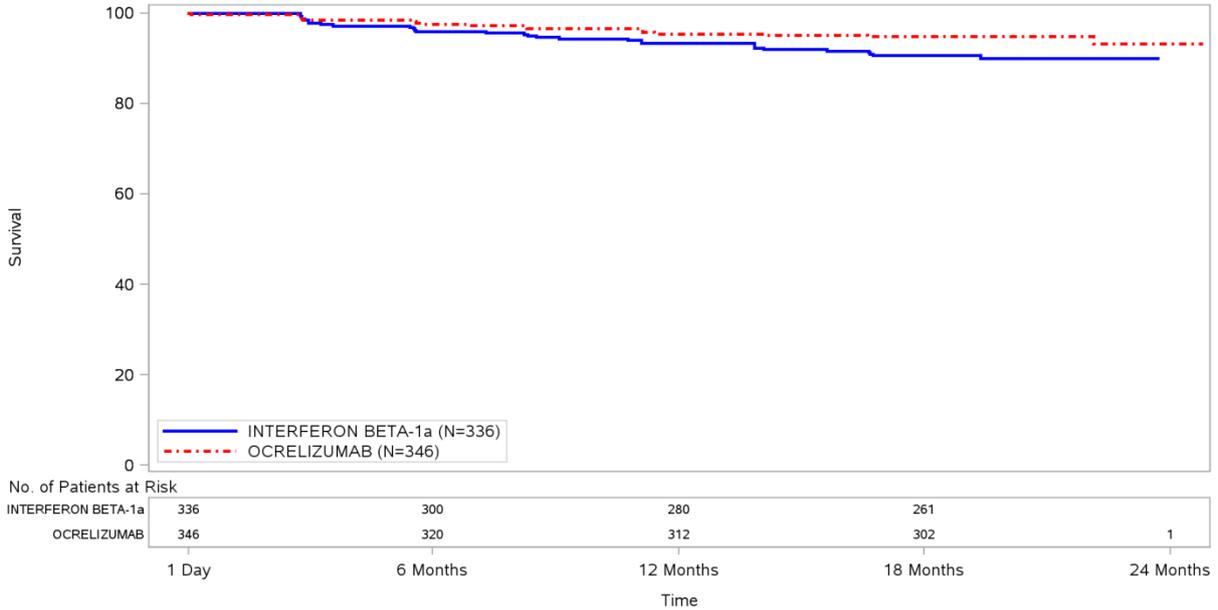
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_092.pdf 19JUL2017 20:46

RMS1

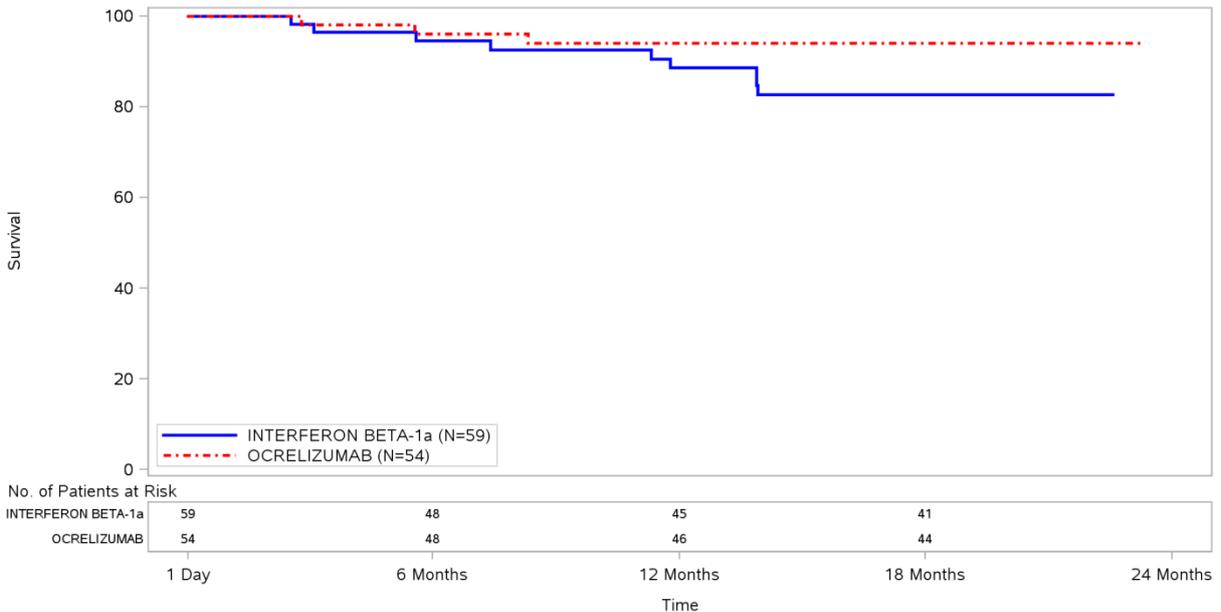
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_RMS1_092.pdf
 25JUL2017 14:45

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092

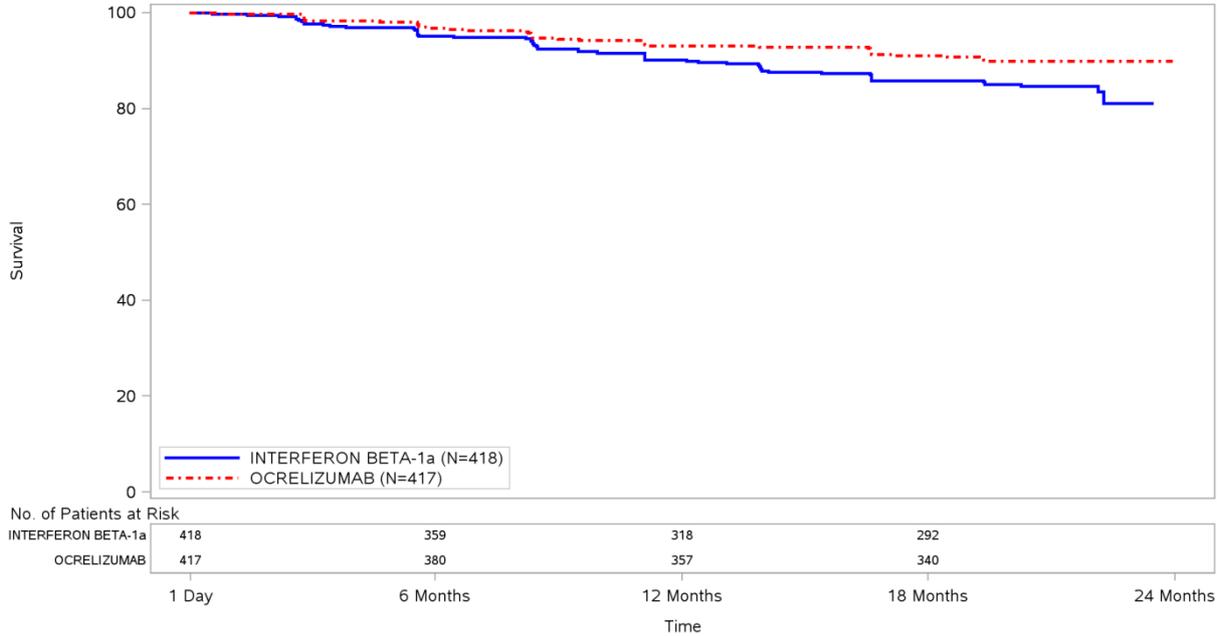


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:37

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

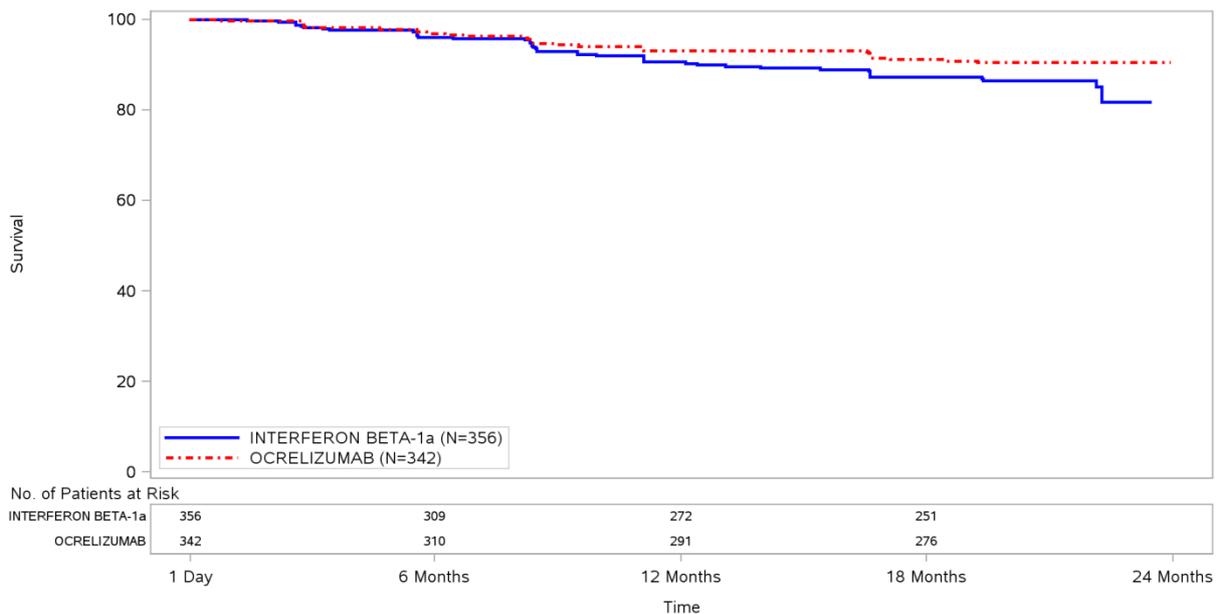
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_093.pdf 19JUL2017 20:46

RMS1

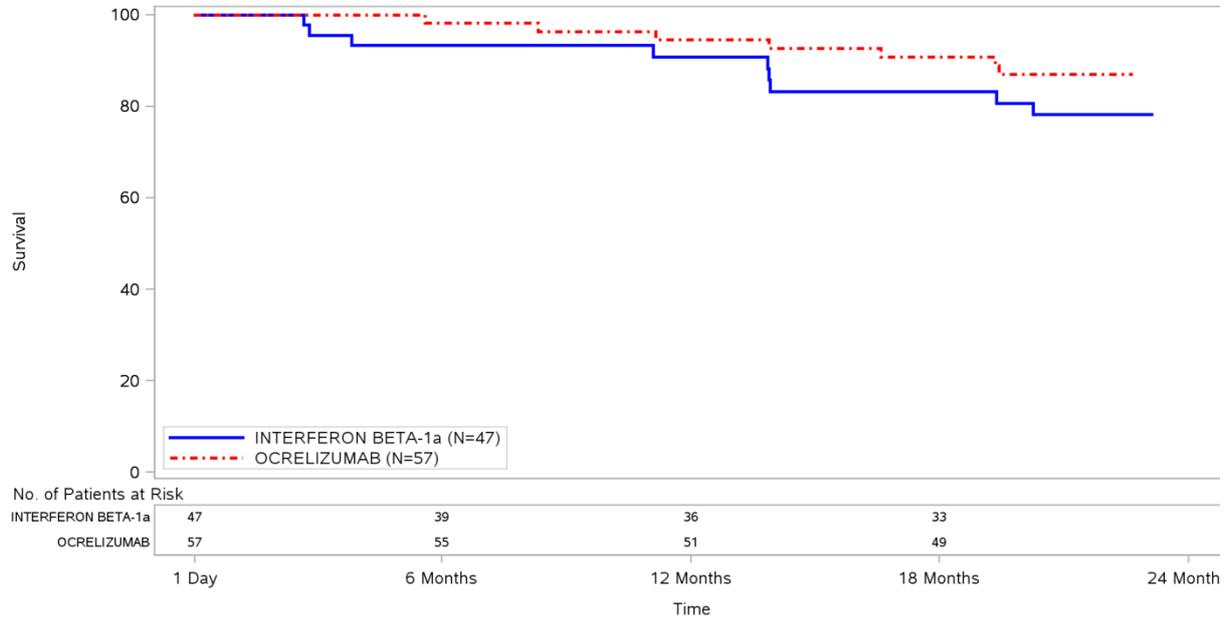
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 14:52

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093

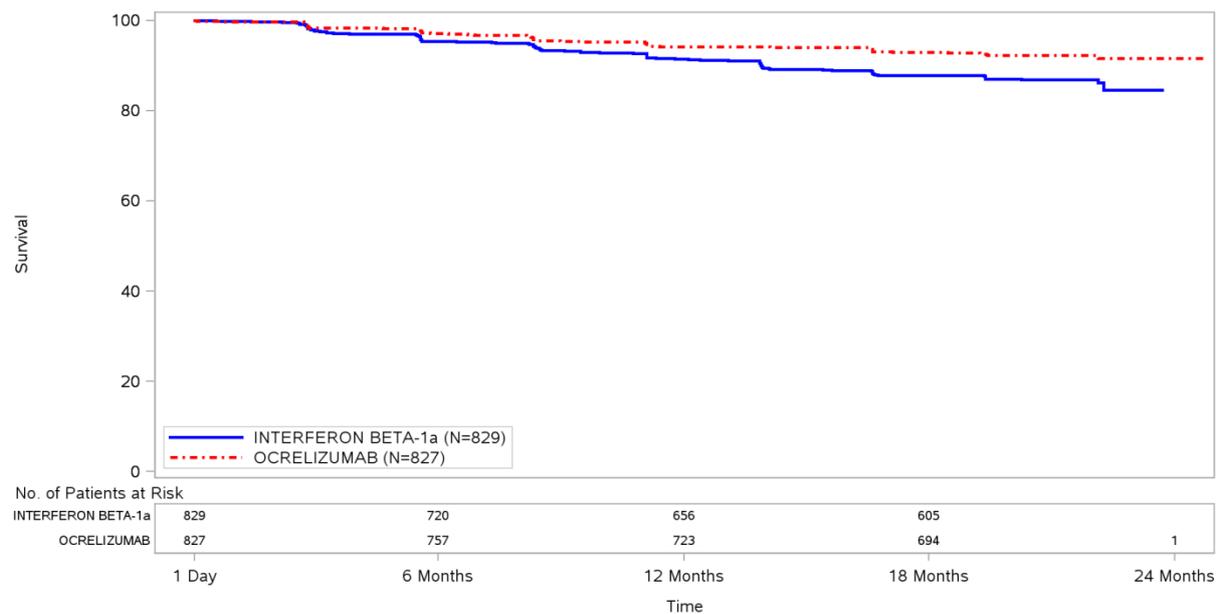


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:36

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

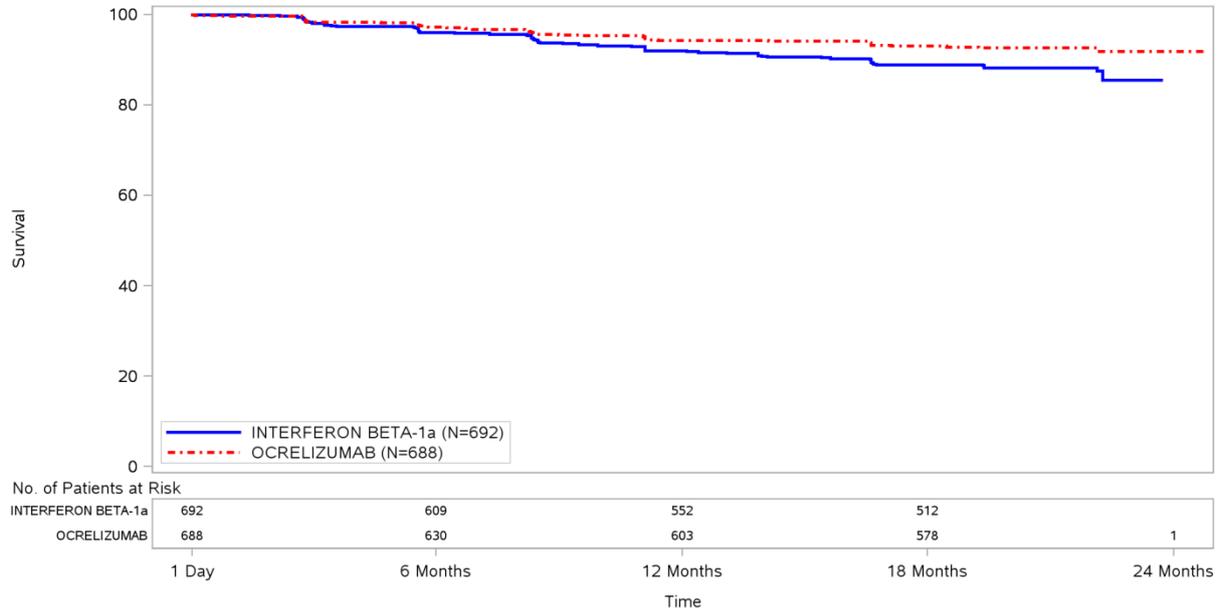
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_3422.pdf 19JUL2017
 21:01

RMS1

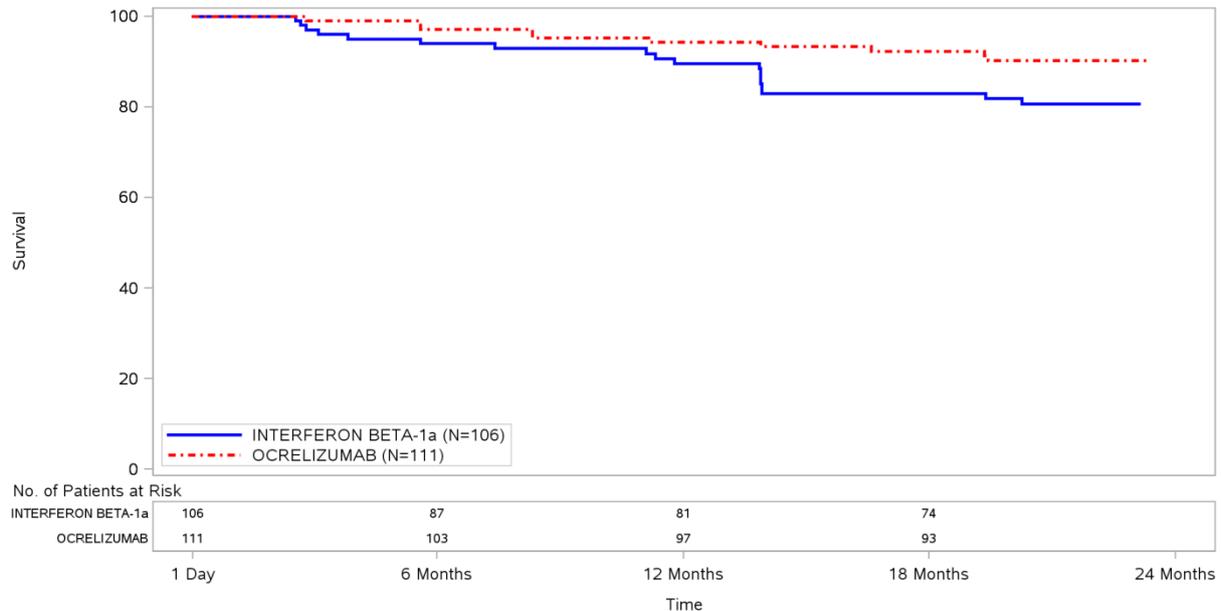
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_RMS1_3422.pdf
 20JUL2017 22:08

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks (With Imputation)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



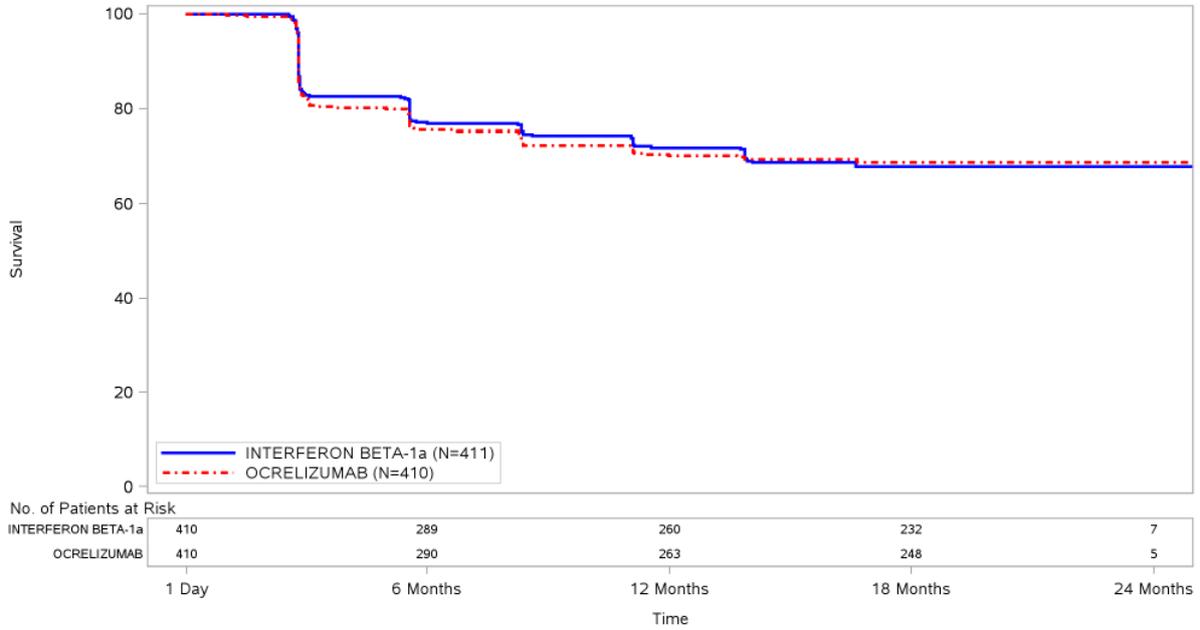
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW24_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:23

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression

OPERA I

Gesamtstudienpopulation

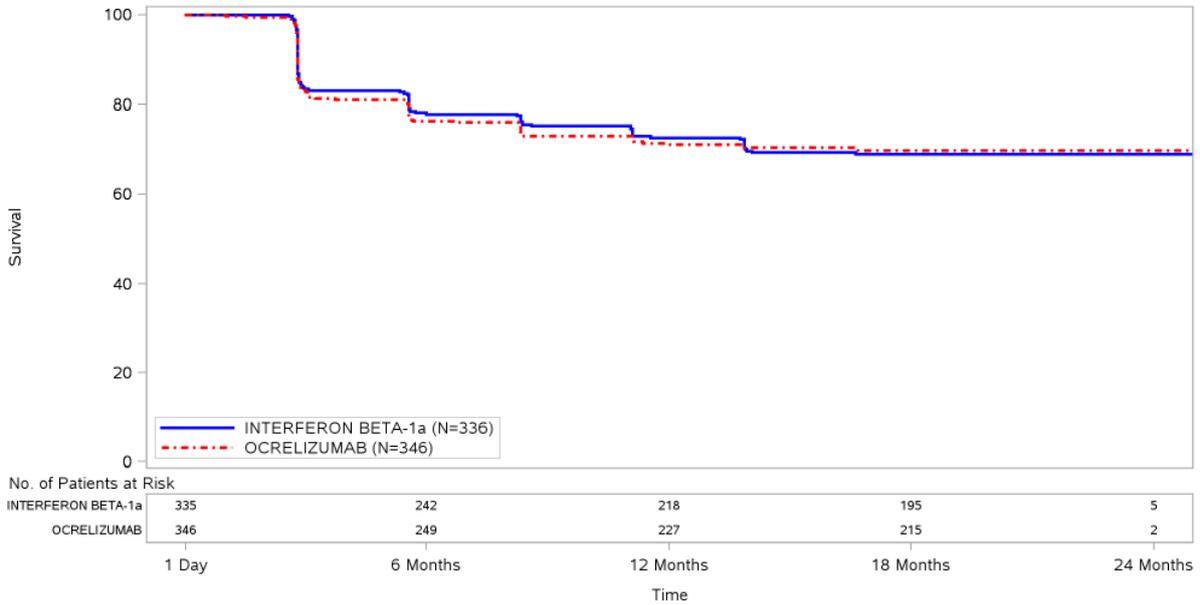
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_092.pdf 19JUL2017 7:37

RMS1

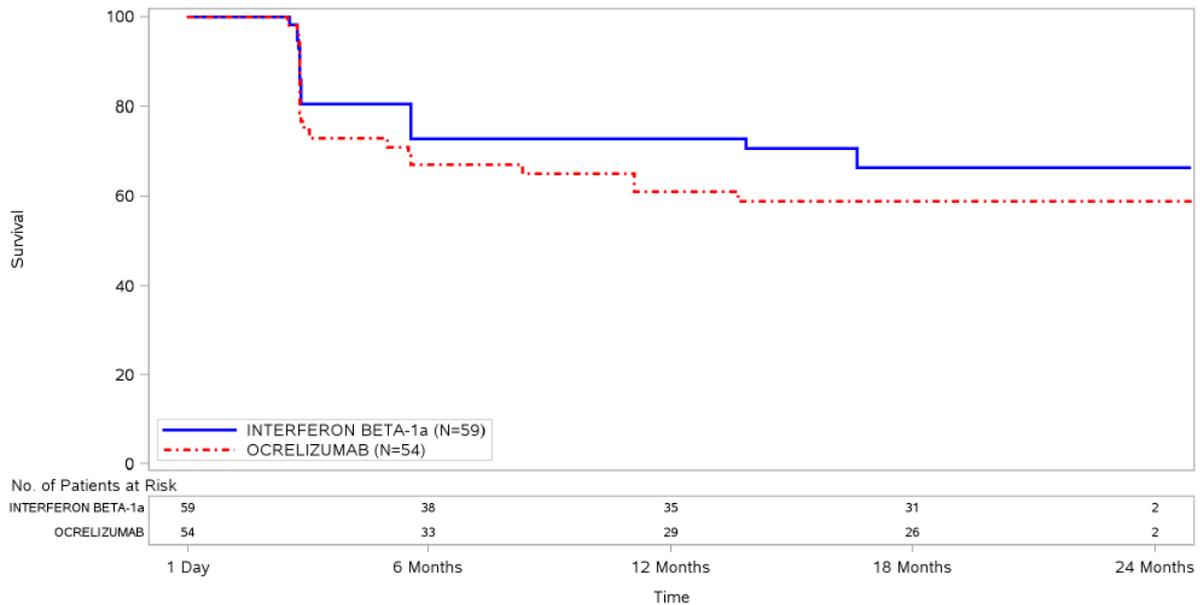
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_RMS1_092.pdf
 25JUL2017 14:46

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092

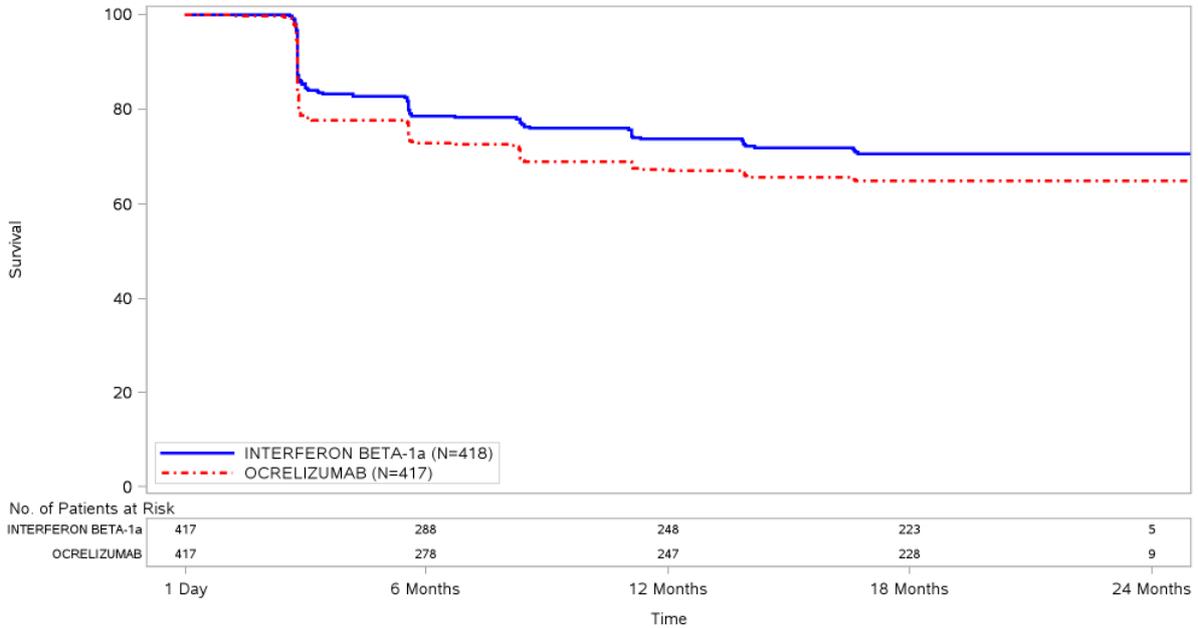


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:38

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

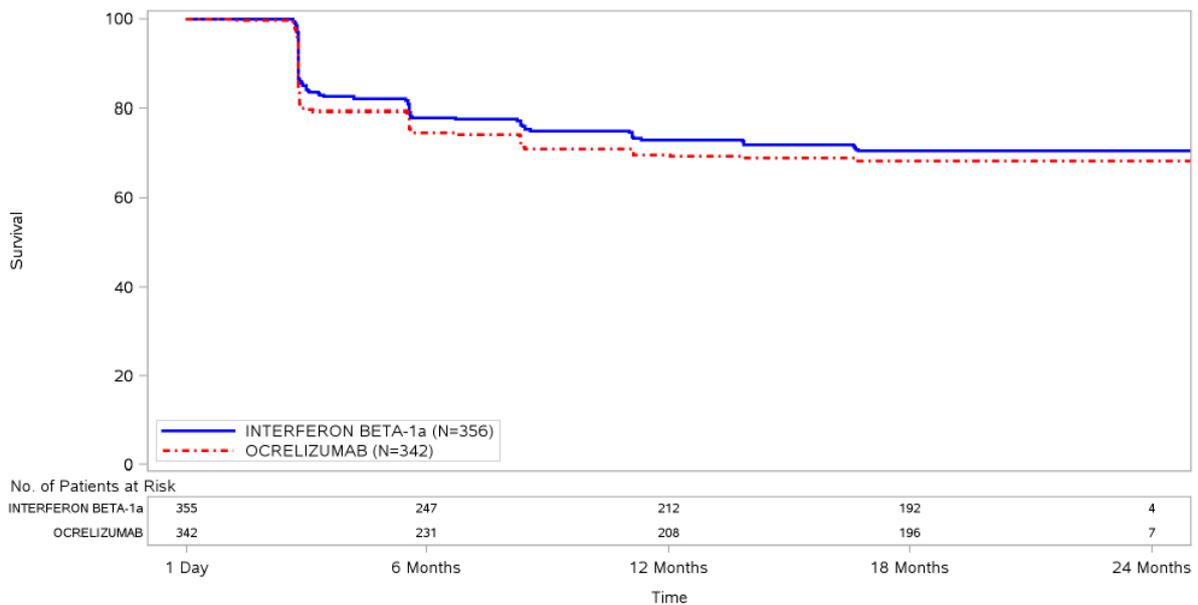
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_093.pdf 19JUL2017 10.02

RMS1

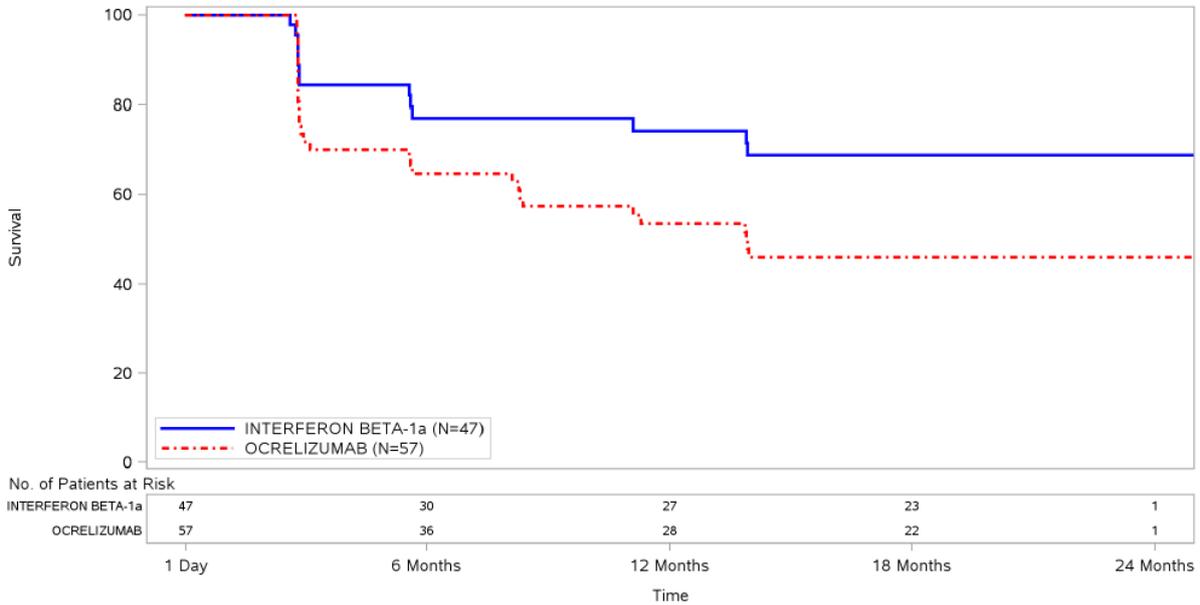
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 14.53

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093

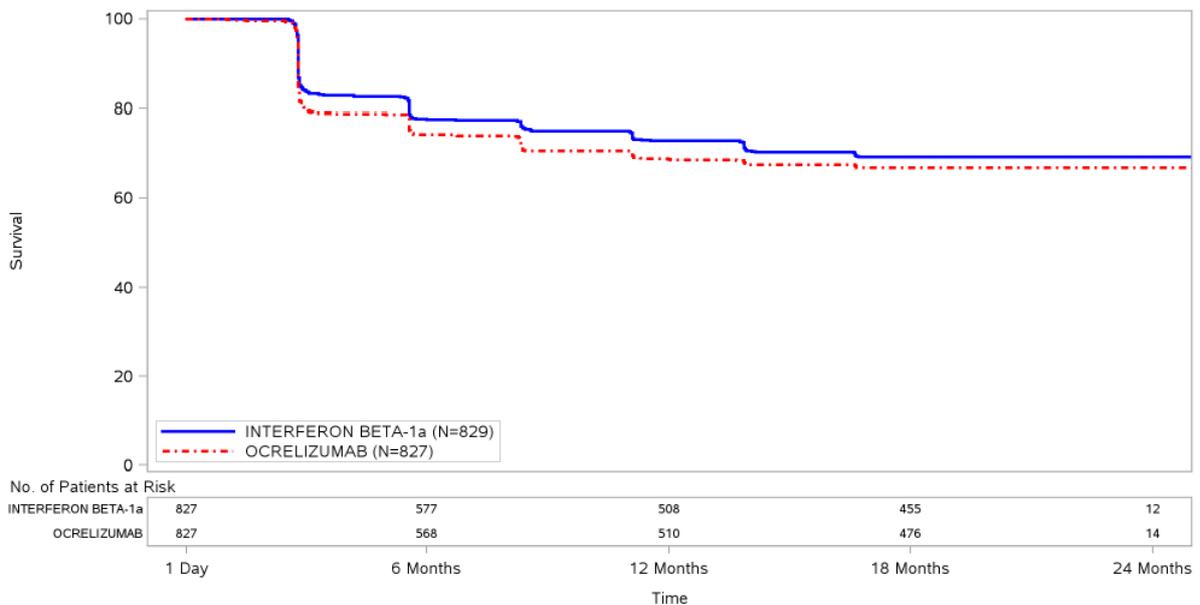


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:37

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

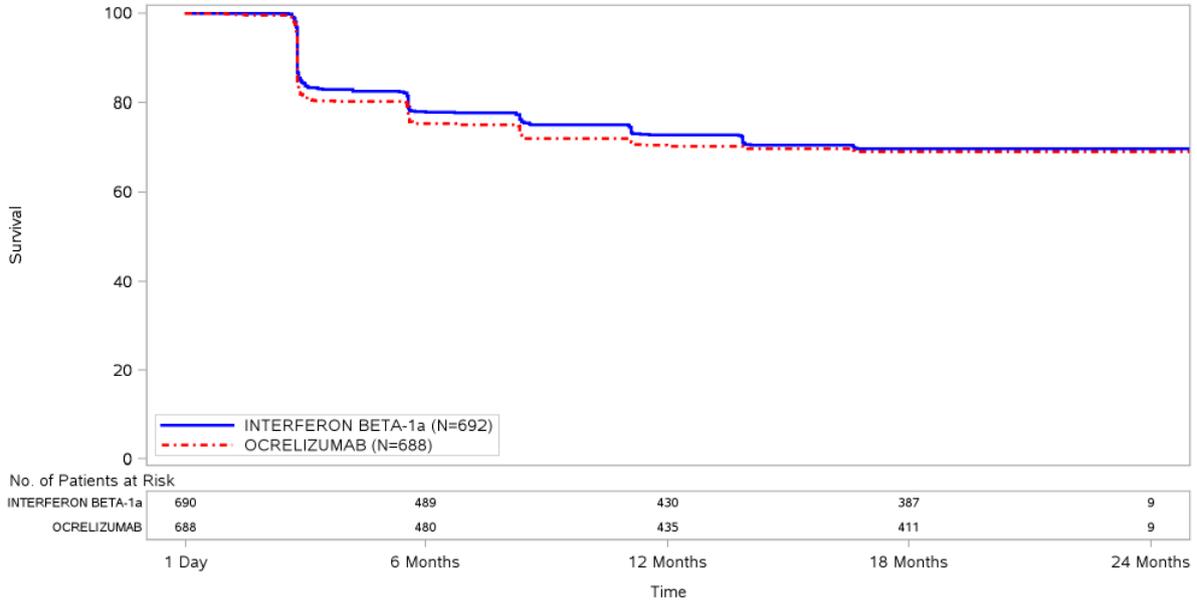
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_3422.pdf
 19JUL2017 3:24

RMS1

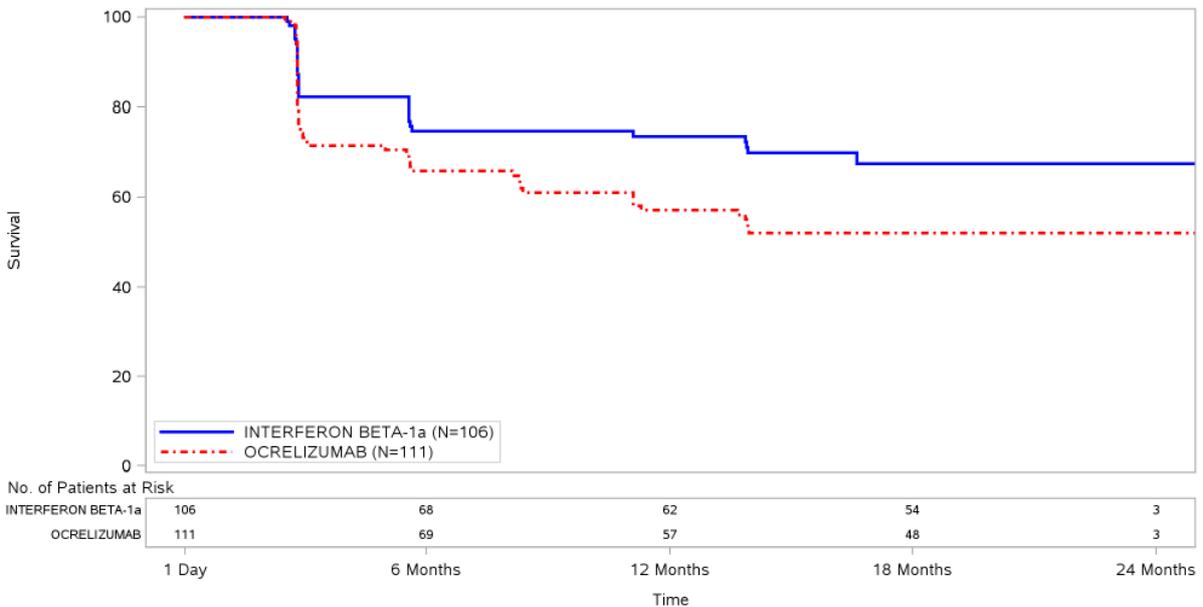
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_RMS1_3422.pdf
 20JUL2017 22:09

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



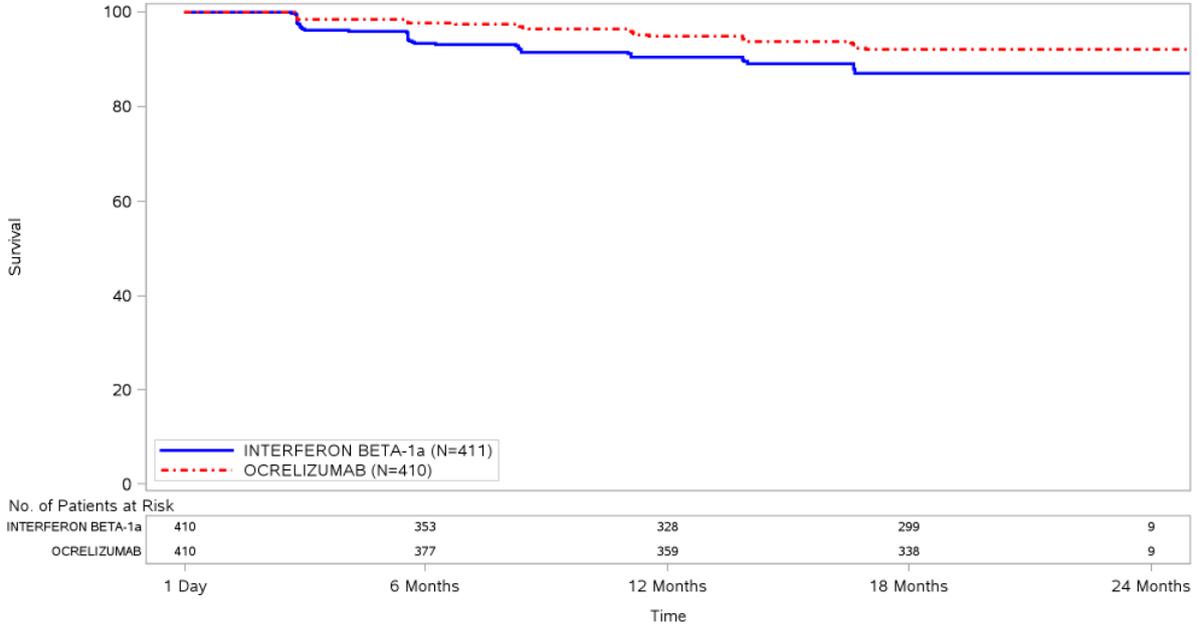
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:24

Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression

OPERA I

Gesamtstudienpopulation

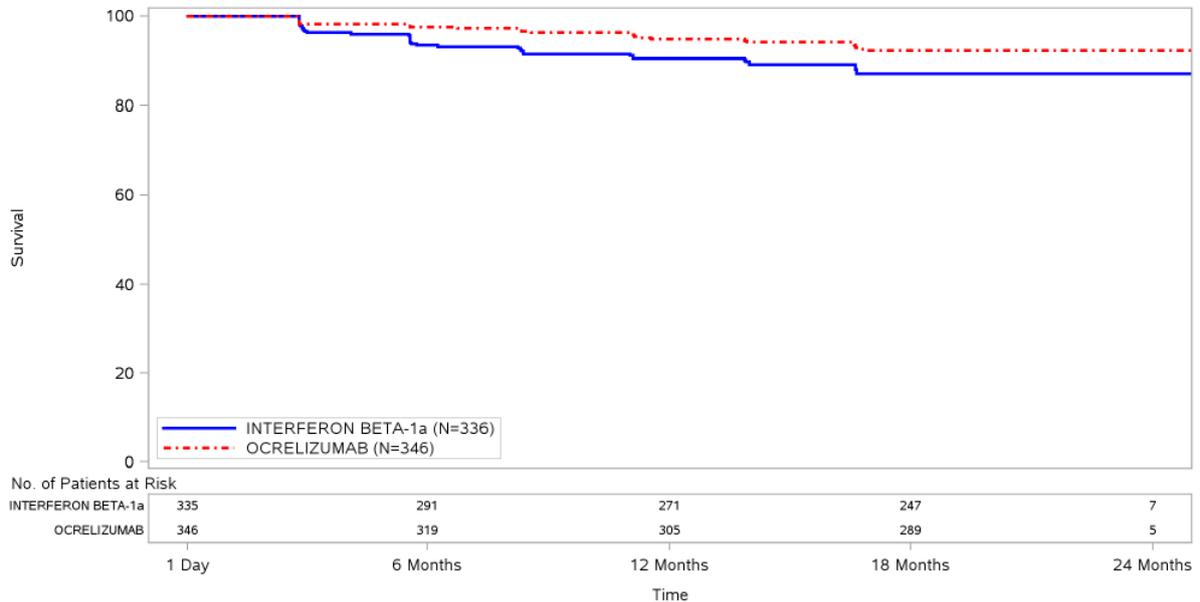
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_092.pdf 19JUL2017 7:28

RMS1

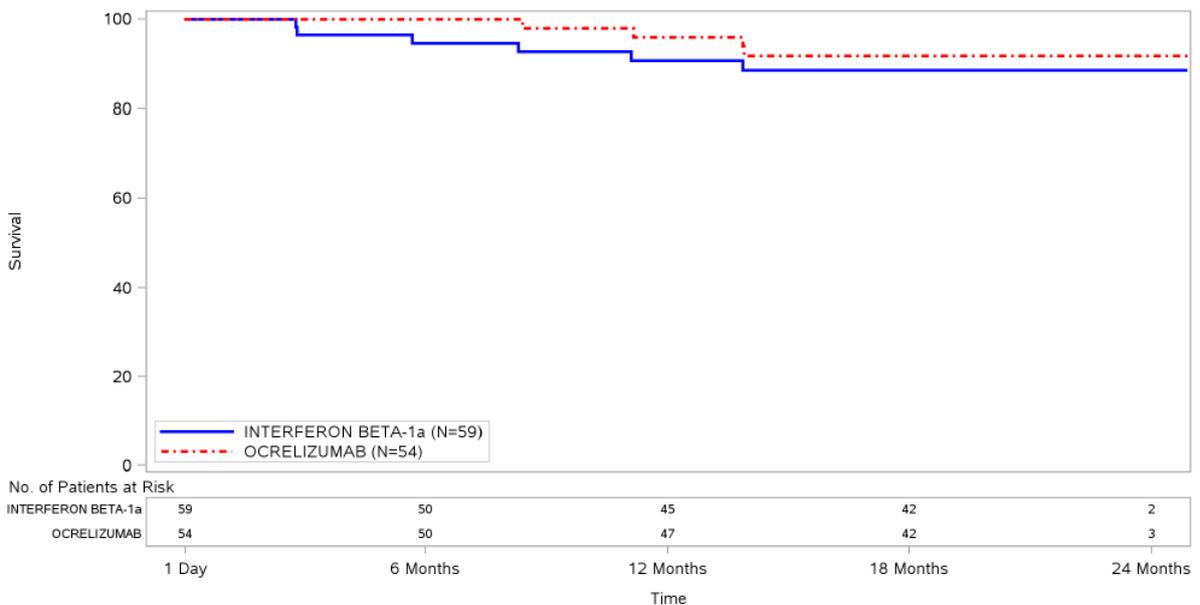
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_RMS1_092.pdf
 25JUL2017 14:37

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092

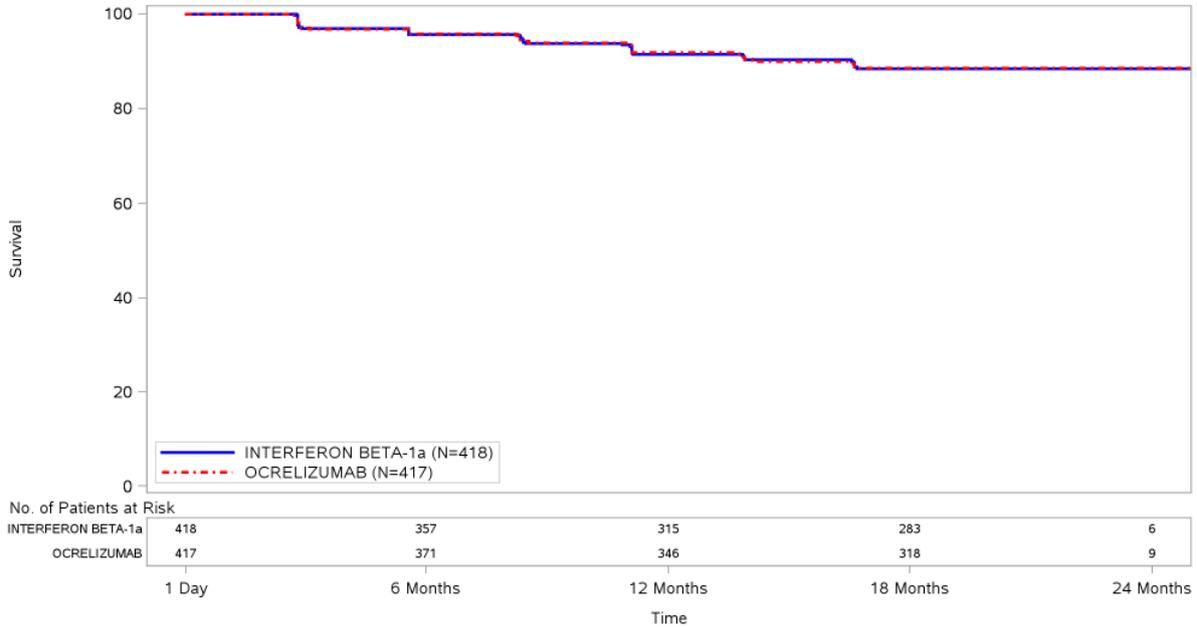


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:30

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

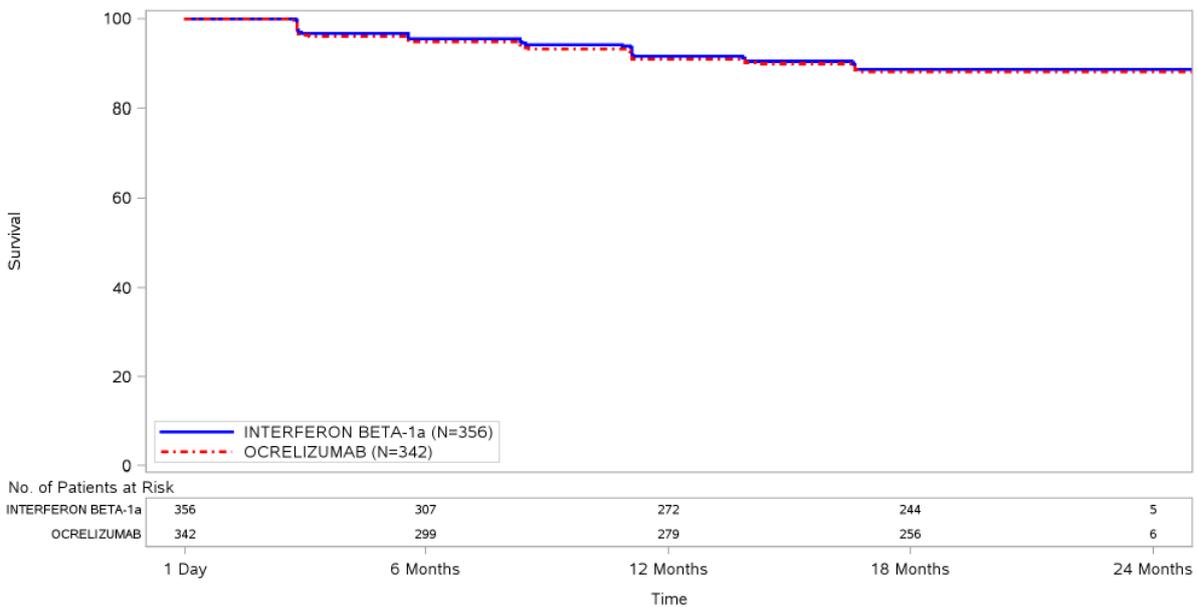
POPULATION: ITT
ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_093.pdf 19JUL2017 9:54

RMS1

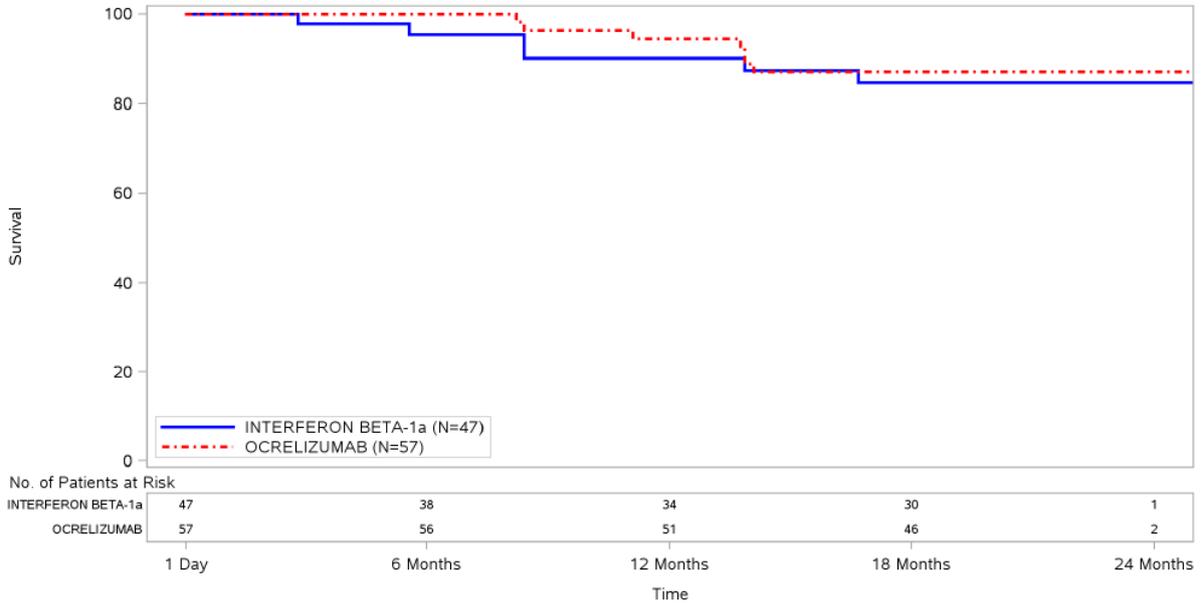
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 14:45

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093

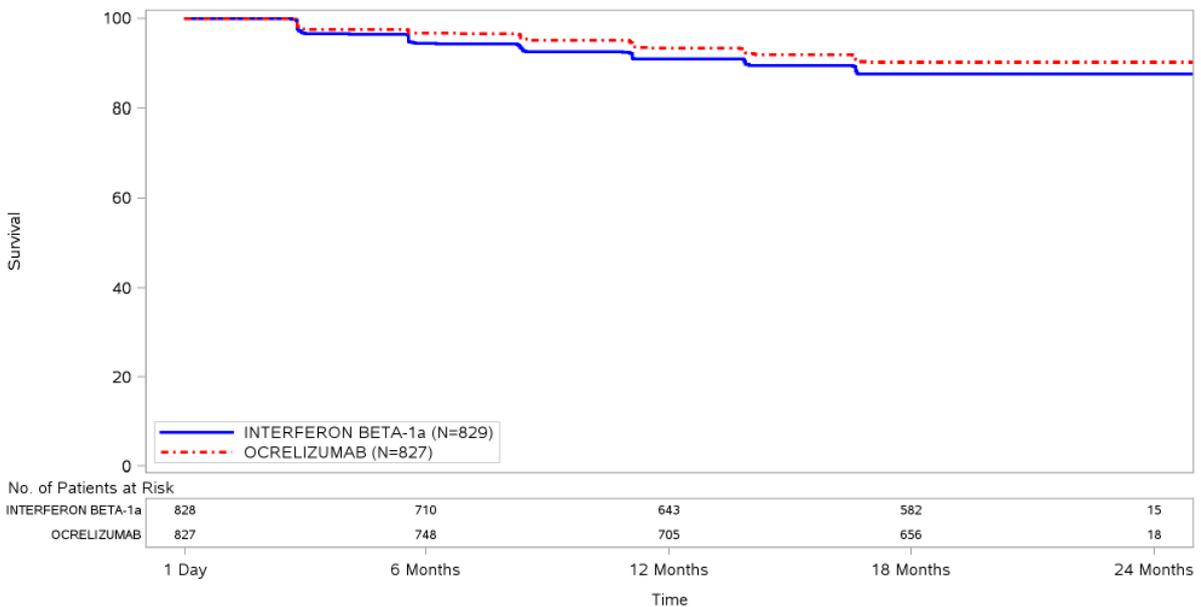


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:29

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

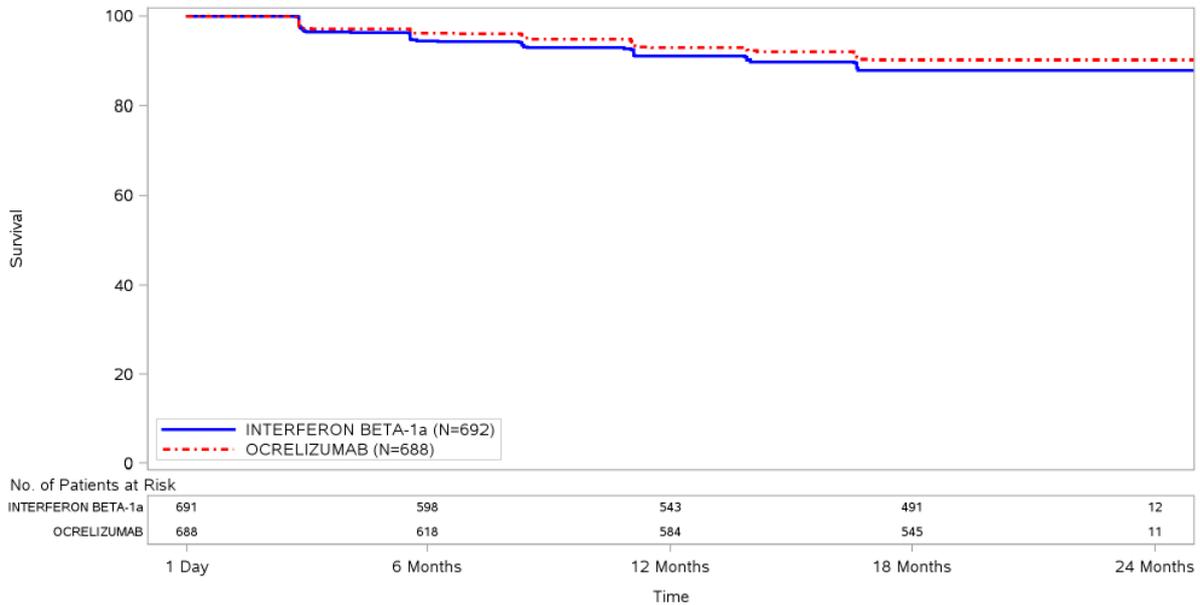
POPULATION: ITT
ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_3422.pdf
 19JUL2017 3:15

RMS1

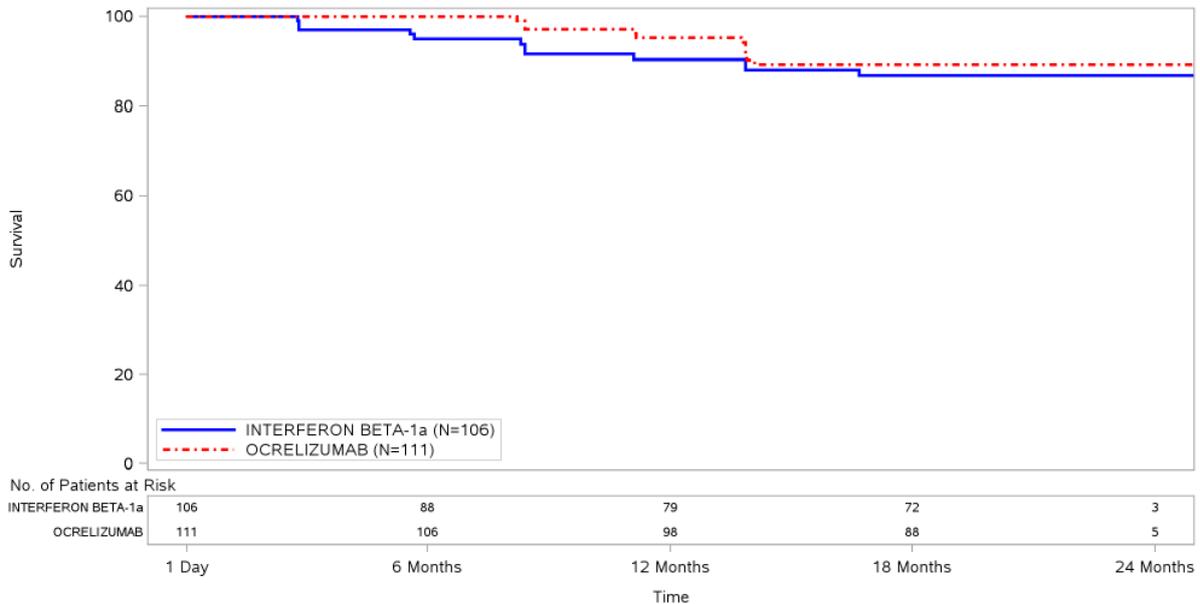
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_RMS1_3422.pdf
 20JUL2017 22:02

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



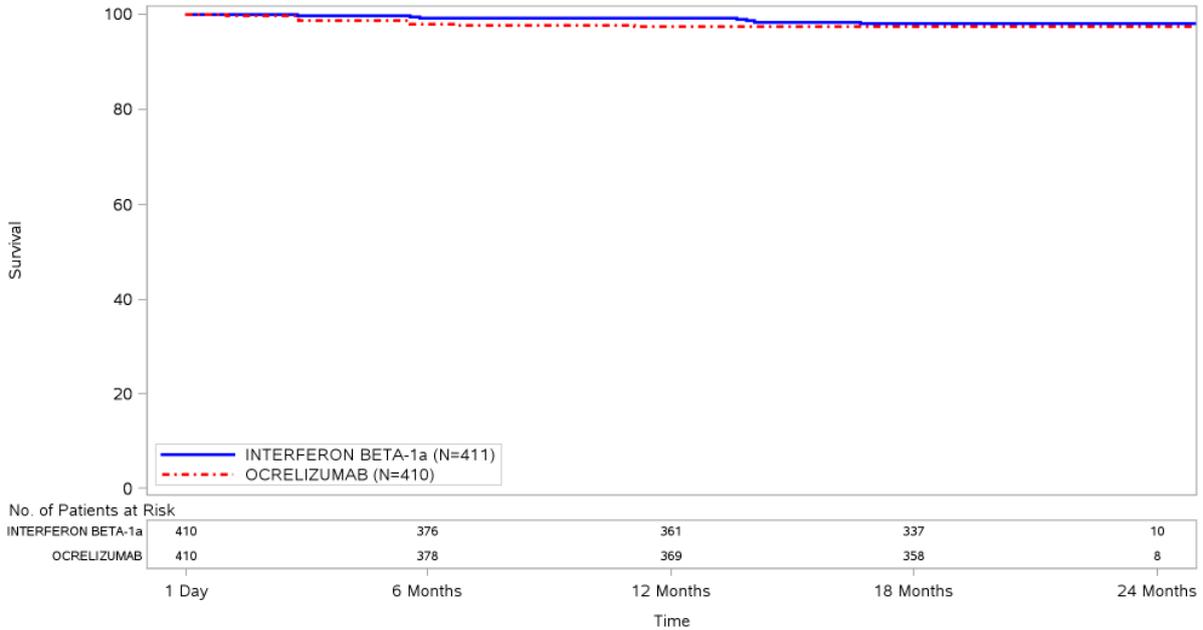
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:17

Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression

OPERA I

Gesamtstudienpopulation

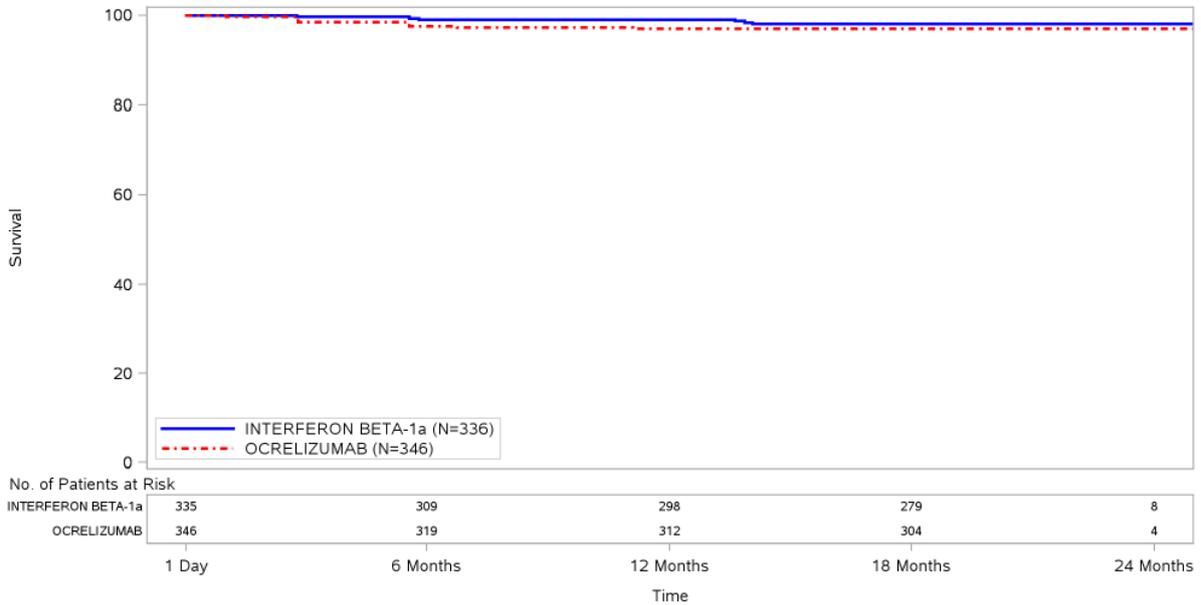
POPULATION: ITT
ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g_sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_092.pdf 19JUL2017 7:30

RMS1

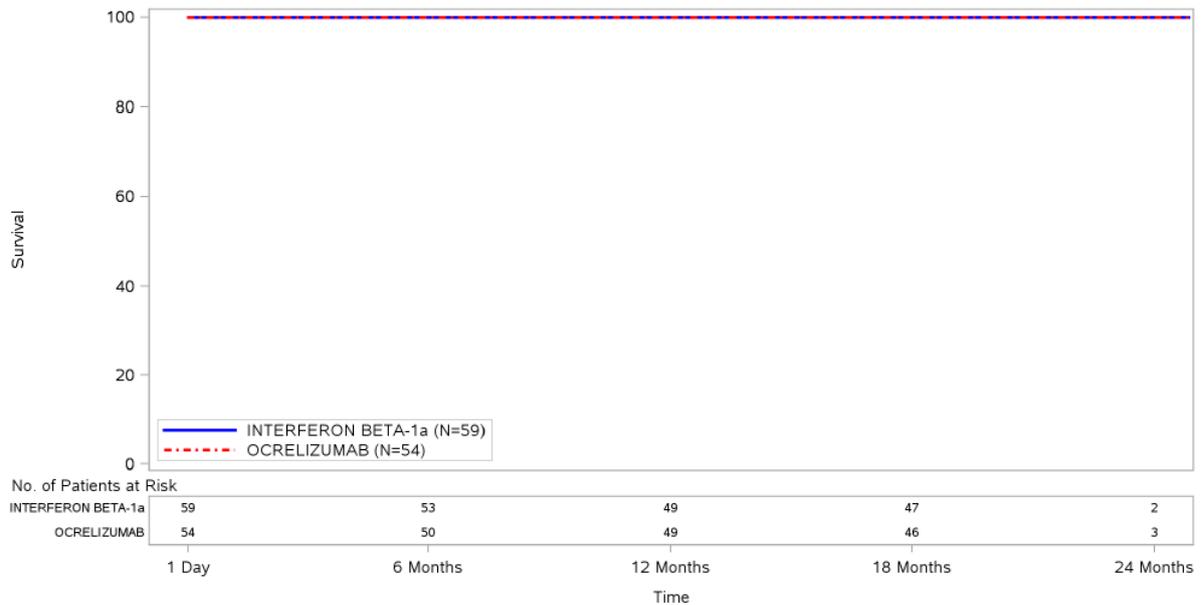
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_RMS1_092.pdf
 25JUL2017 14:39

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21092

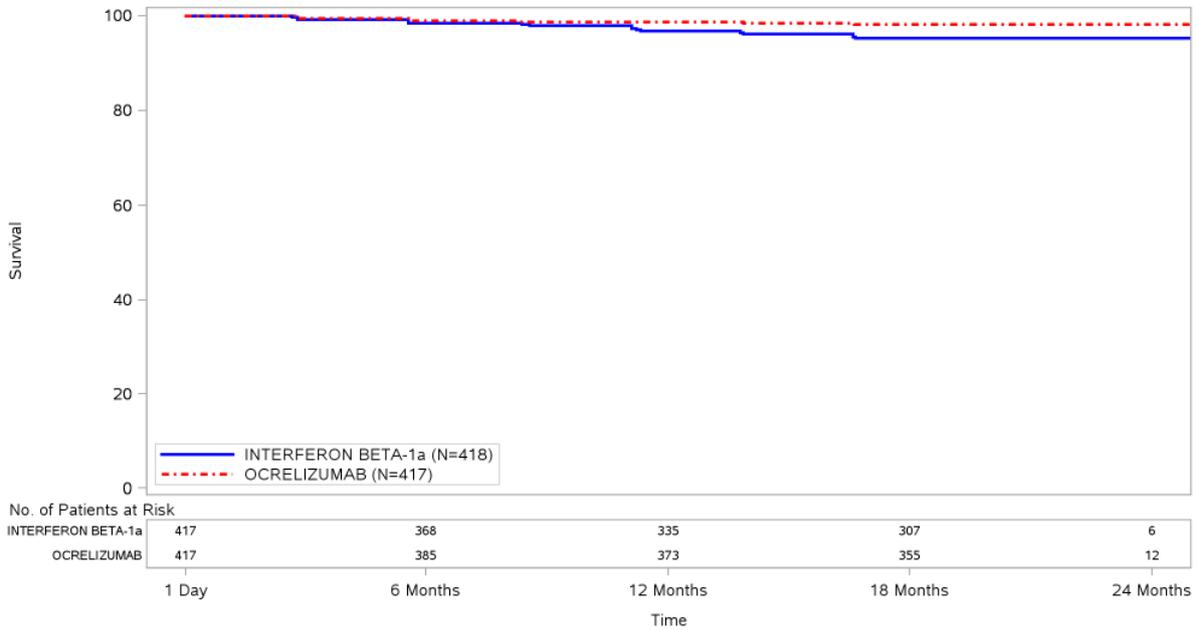


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:32

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

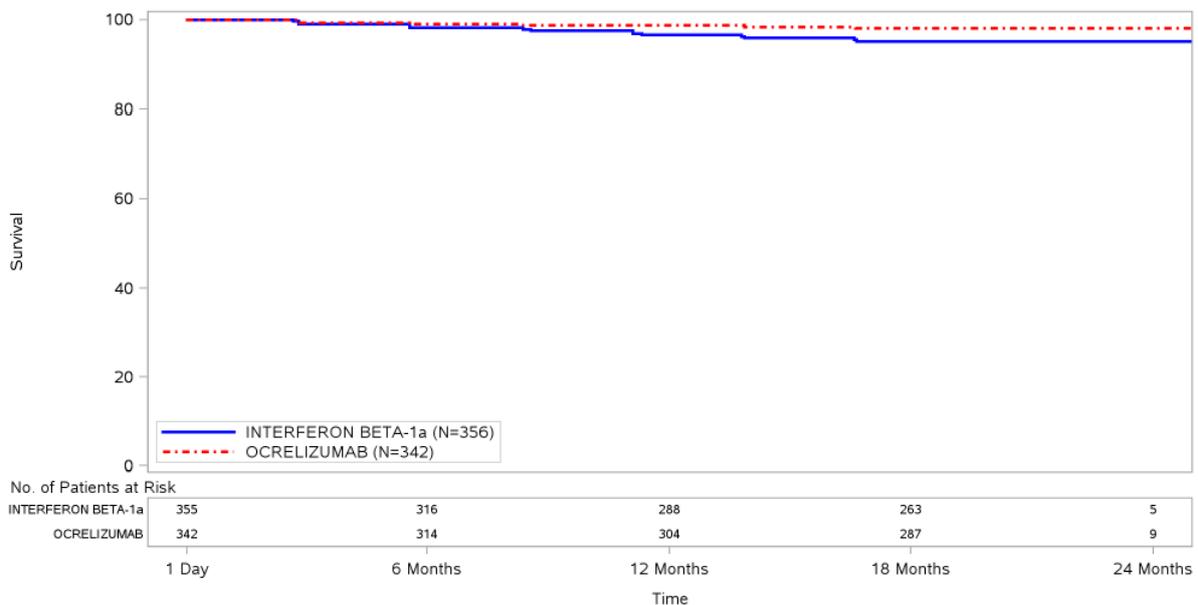
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_093.pdf 19JUL2017 9:56

RMS1

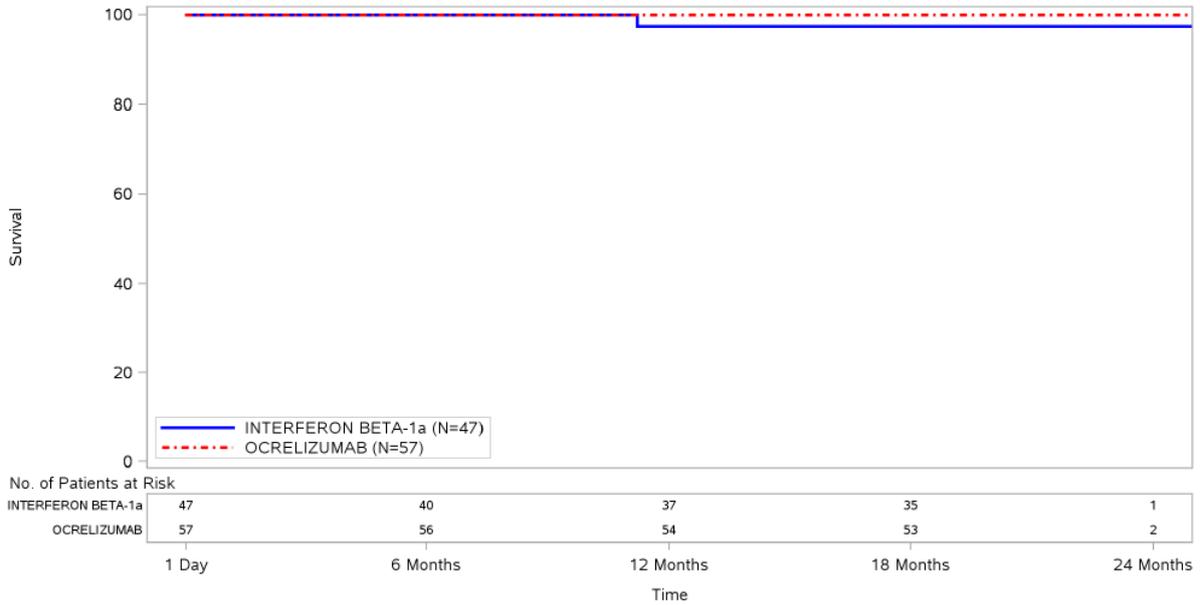
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 14:47

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093

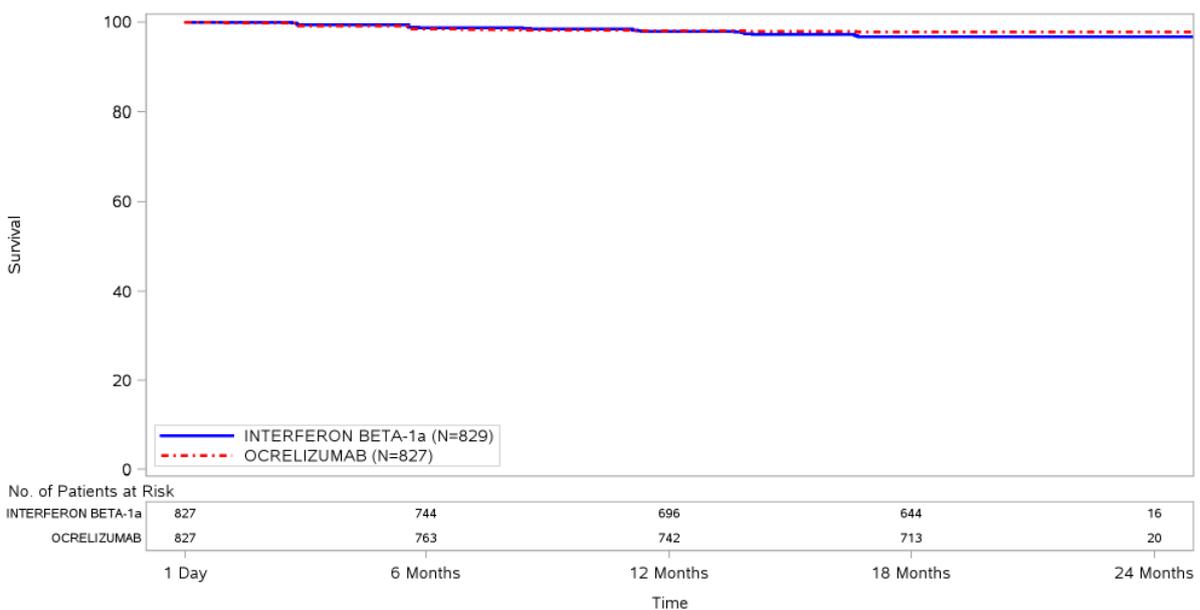


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:31

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

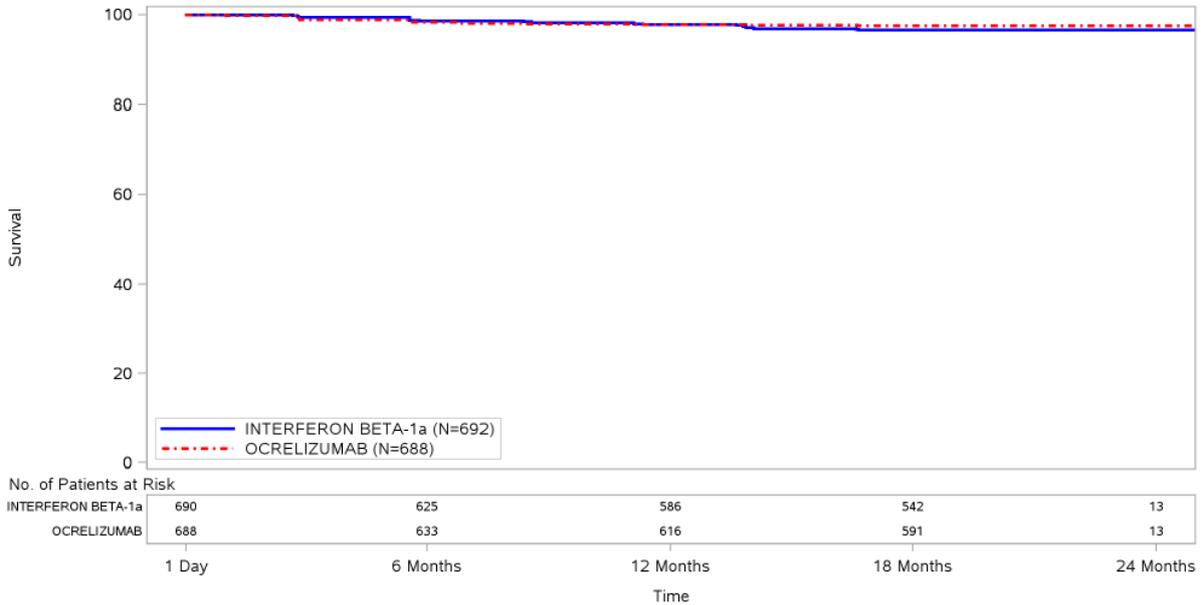
POPULATION: ITT
ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_3422.pdf
 19JUL2017 3:17

RMS1

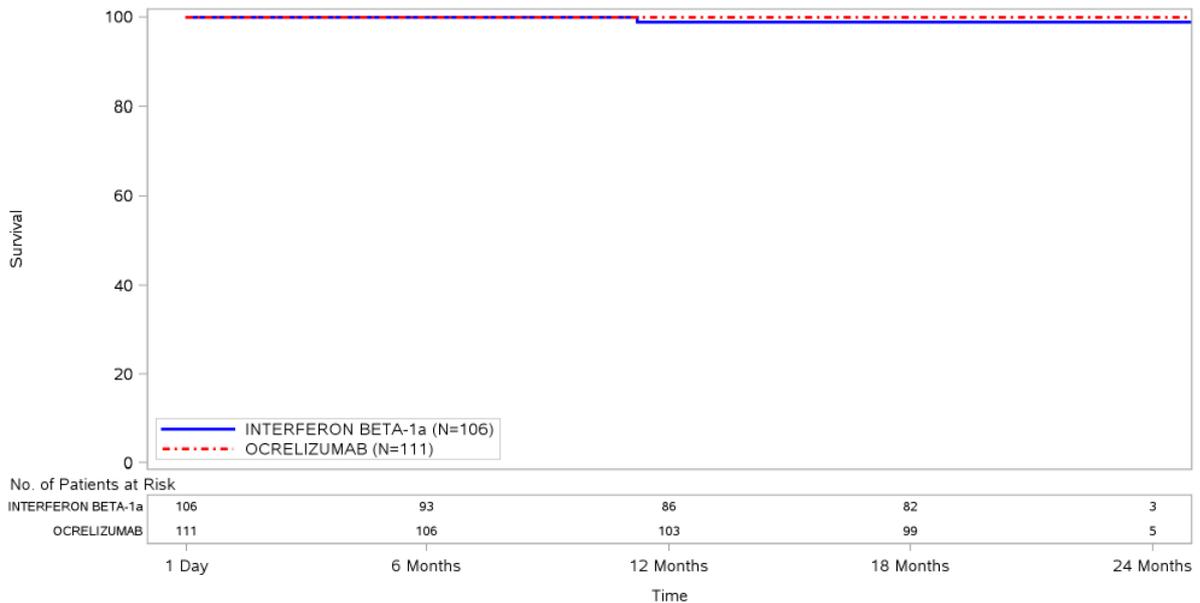
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_RMS1_3422.pdf
 20JUL2017 22:03

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: '9 Hole Peg Test sustained 20 percent increase (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:19

Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression

OPERA I

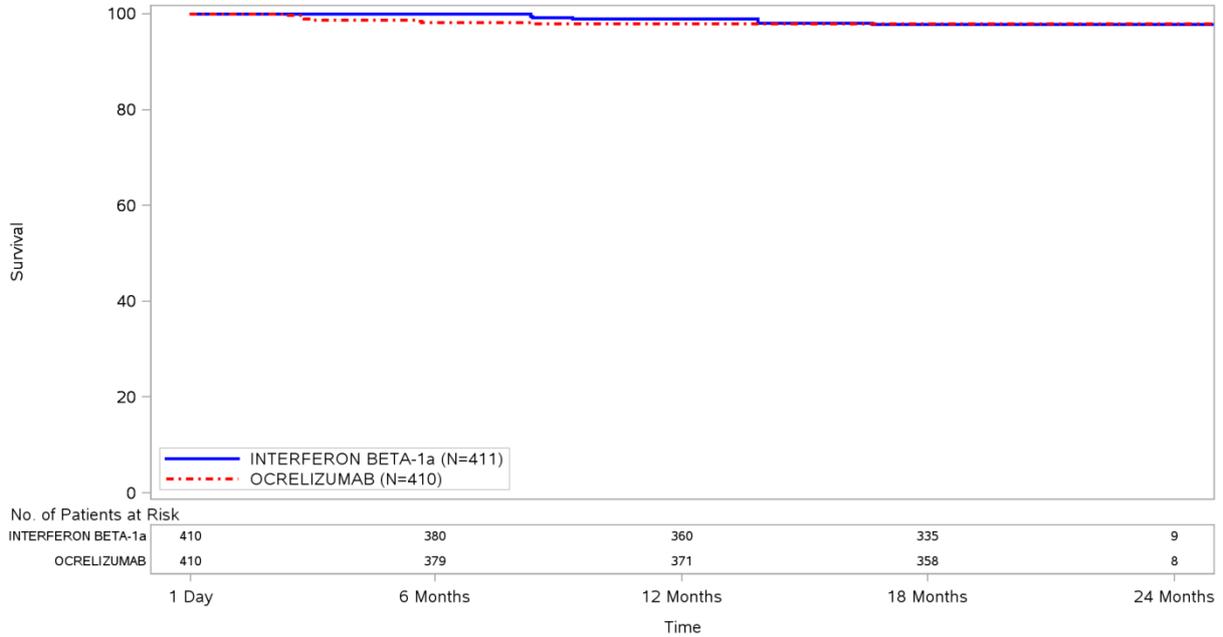
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

Kaplan Meier Plot

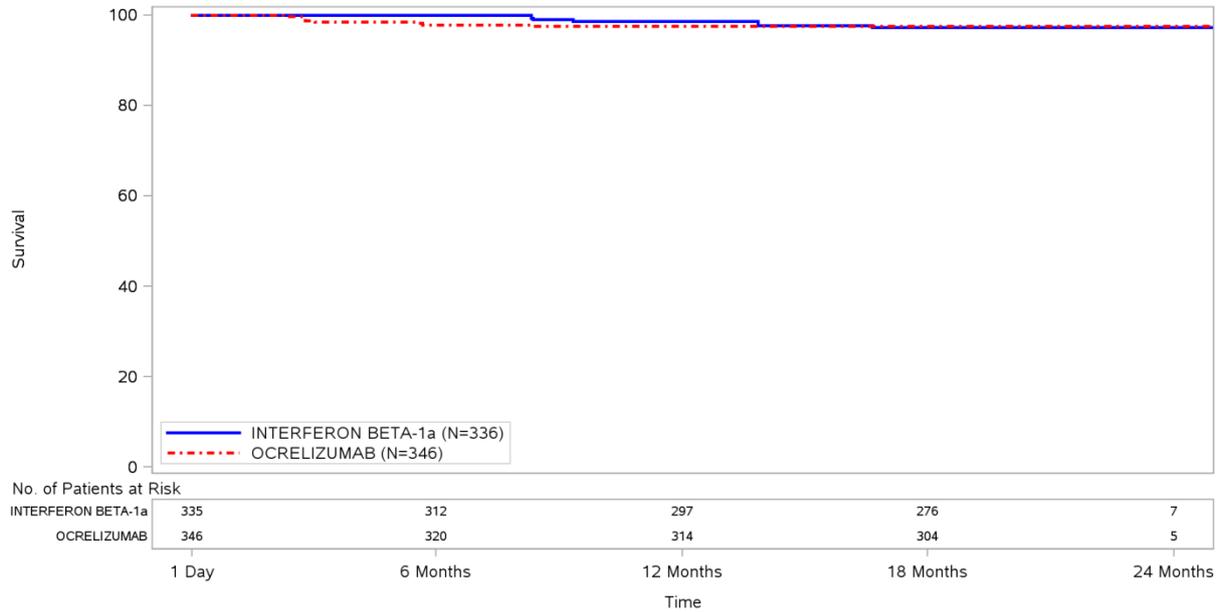
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_092.pdf 19JUL2017 7:45

RMS1

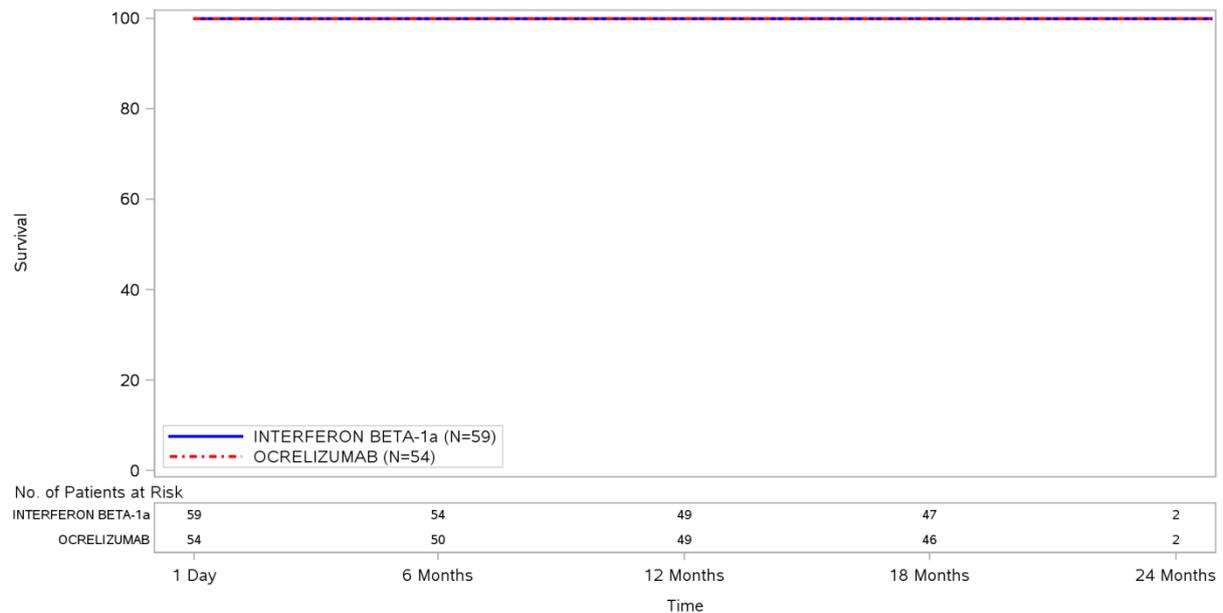
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_RMS1_092.pdf
 25JUL2017 14:54

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092

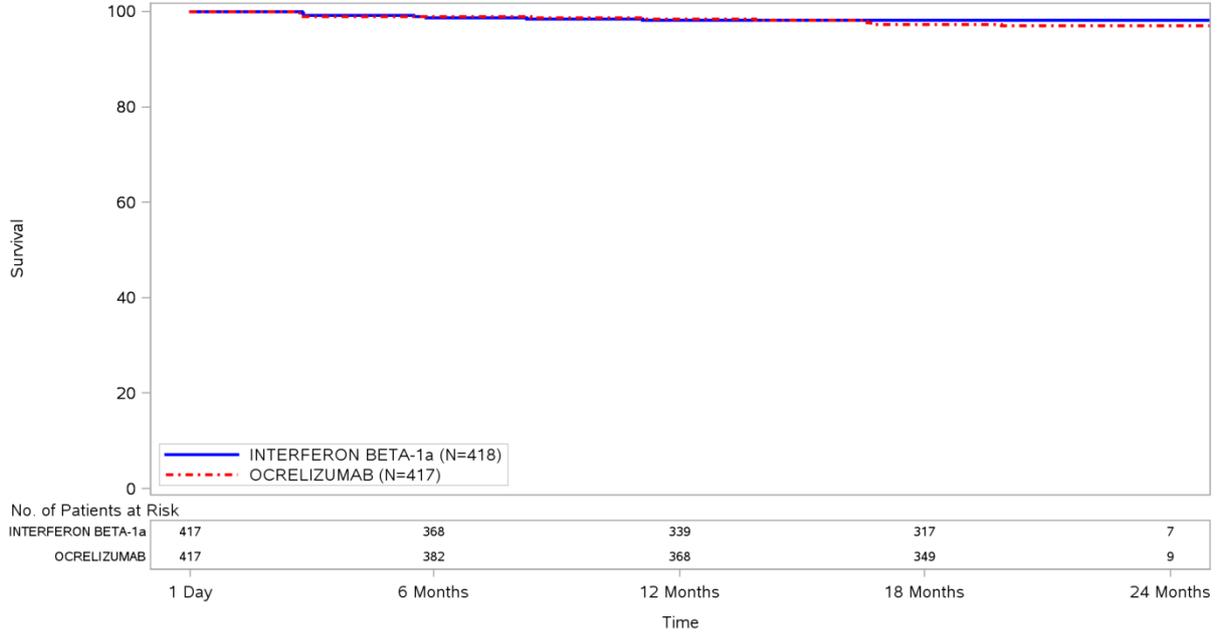


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_RMS2_092.pdf
 26JUL2017 3:44

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

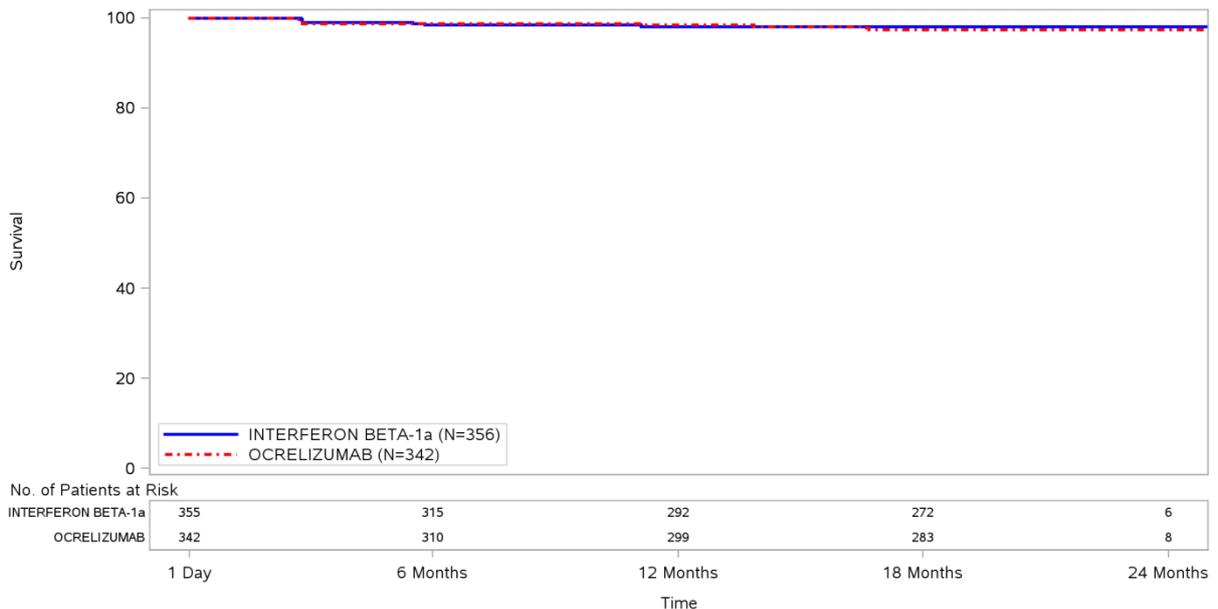
POPULATION: ITT
 ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_093.pdf 19JUL2017 10:10

RMS1

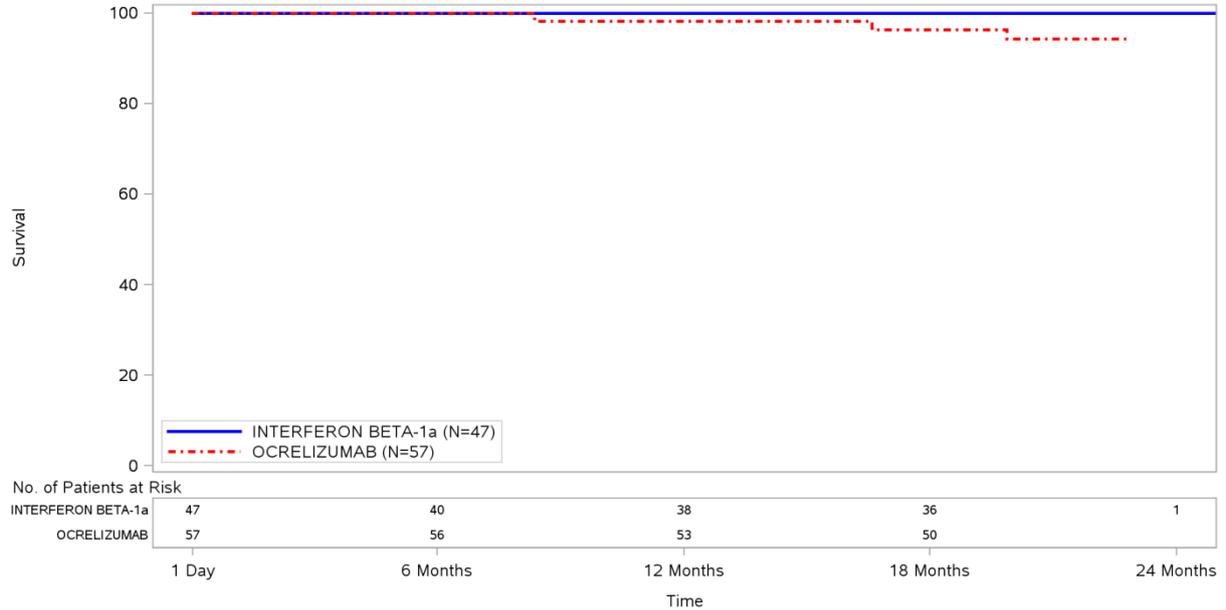
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 Kaplan Meier Plot
 STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 15:00

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093

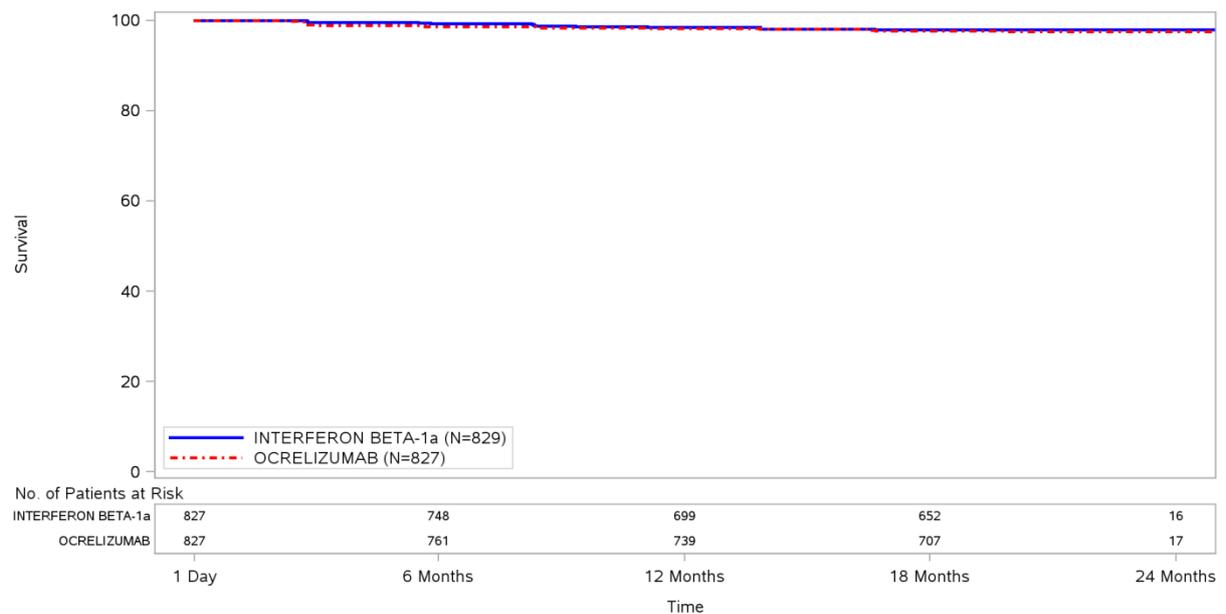


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_RMS2_093.pdf
 26JUL2017 3:44

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

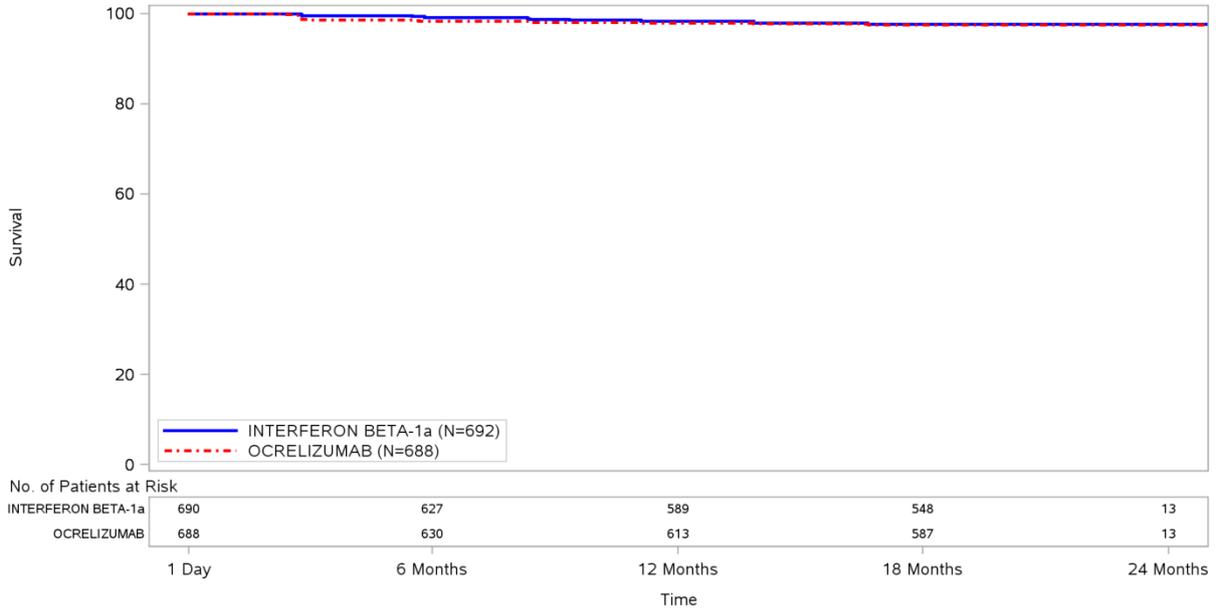
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_3422.pdf 19JUL2017
 3:32

RMS1

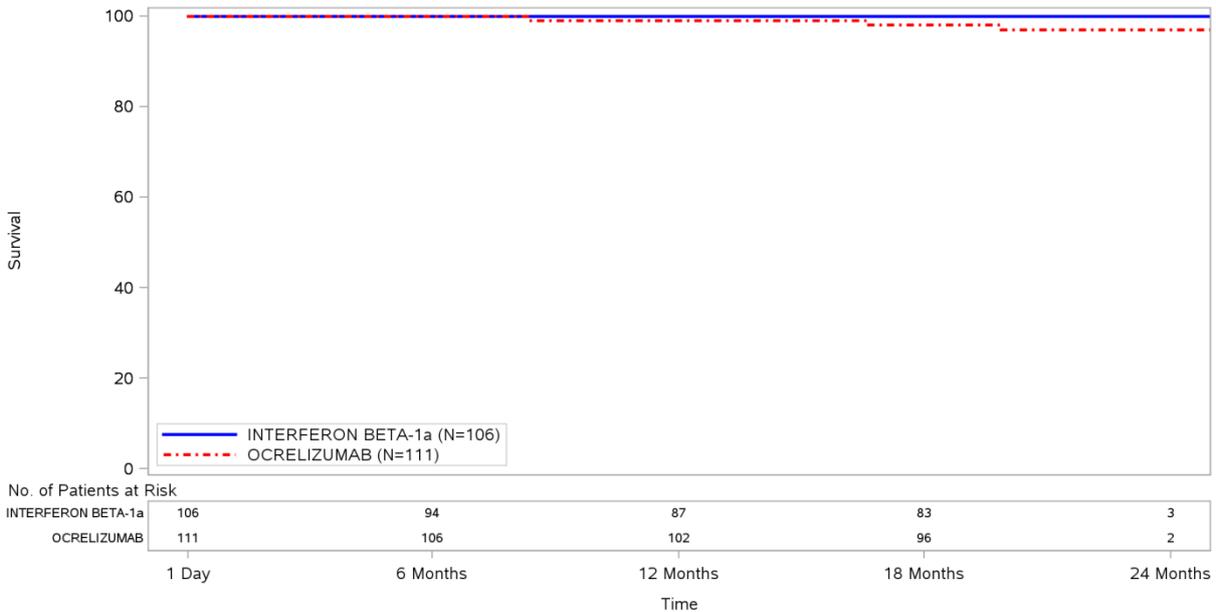
POPULATION: ITT
 SLICING: RMS1
 ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_RMS1_3422.pdf
 20JUL2017 22:16

RMS2

POPULATION: ITT
 SLICING: RMS2
 ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
 STUDY: WA21092 and WA21093
 Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_RMS2_3422.pdf
 20JUL2017 22:31

Zeit bis LCVA-24-Progression

OPERA I

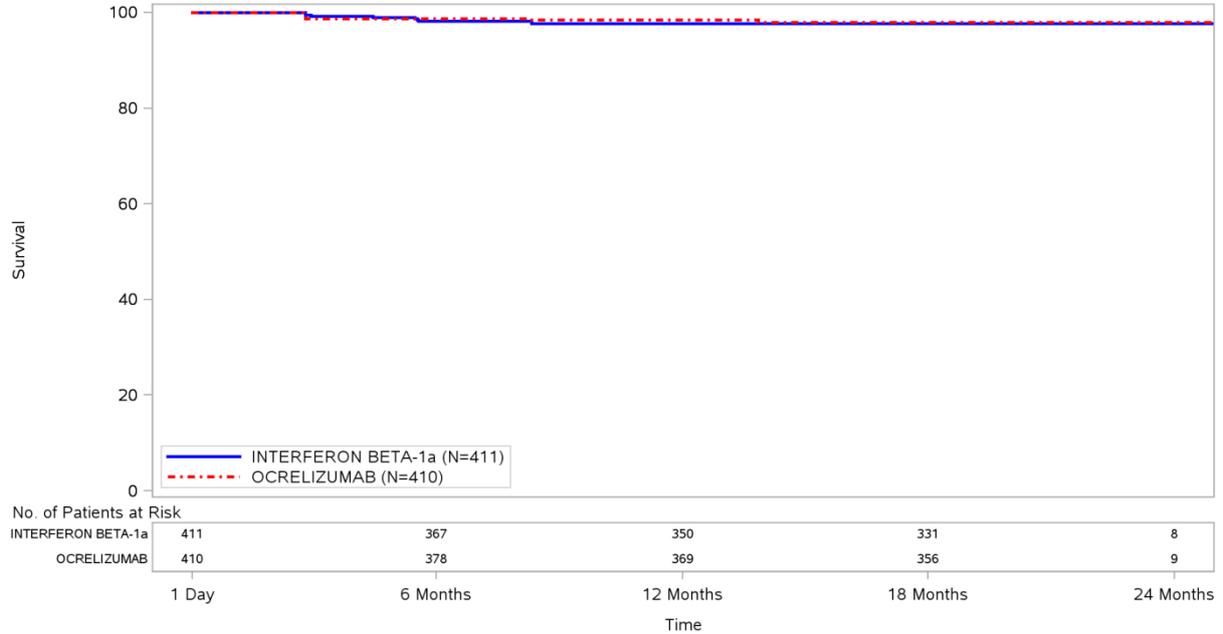
Gesamtstudienpopulation

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'

Kaplan Meier Plot

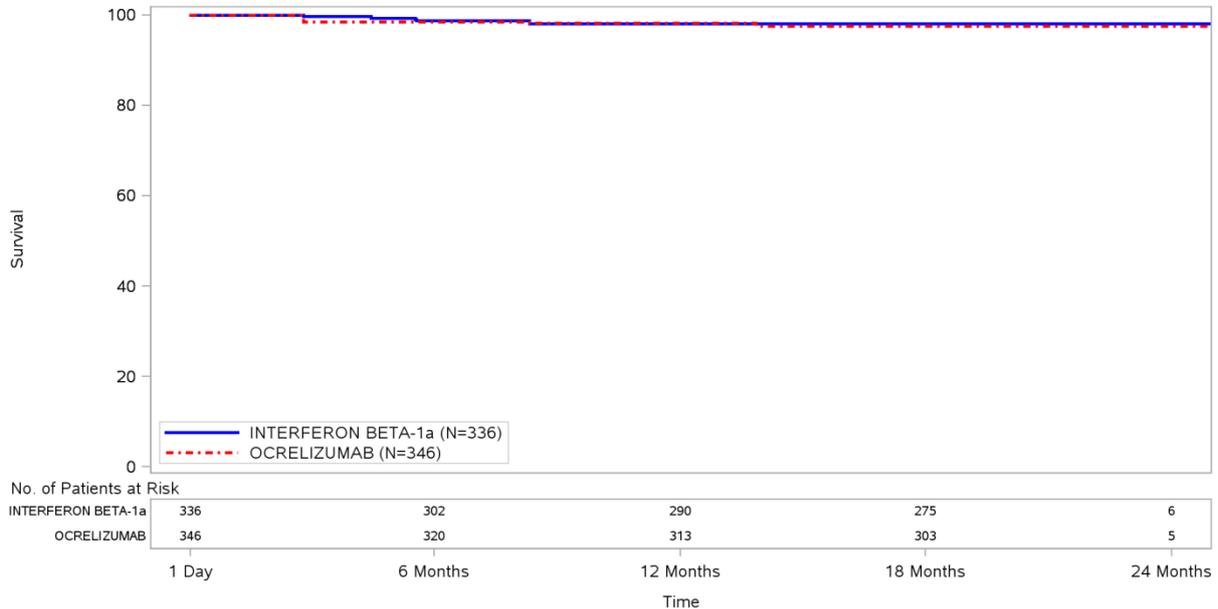
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_092.pdf 19JUL2017 7:38

RMS1

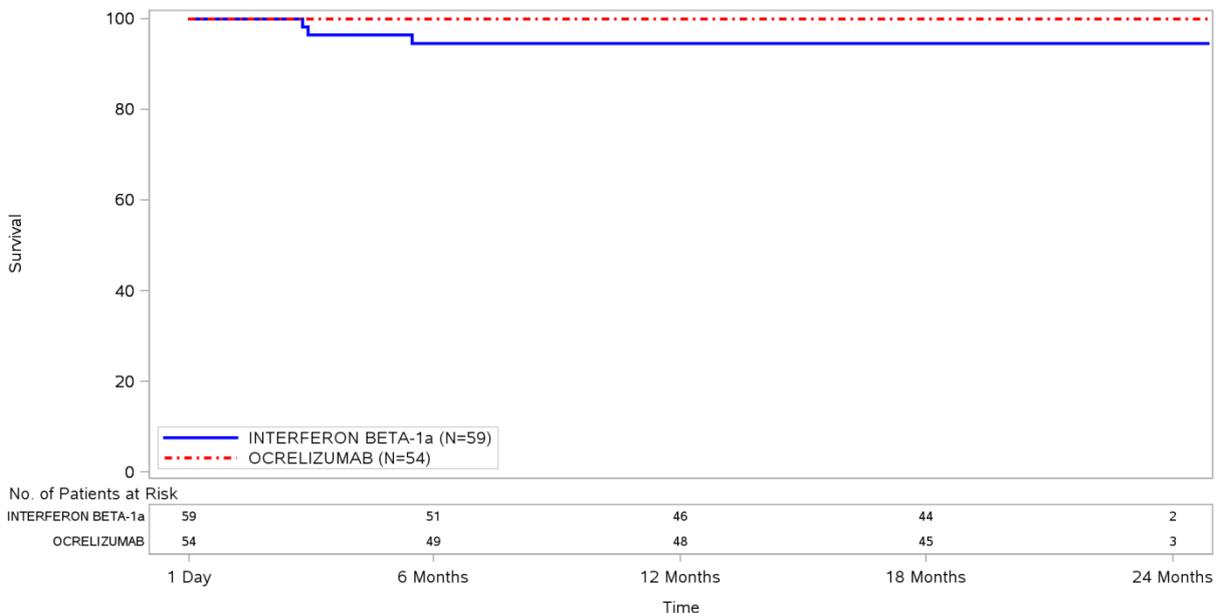
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_RMS1_092.pdf 25JUL2017 14:47

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21092

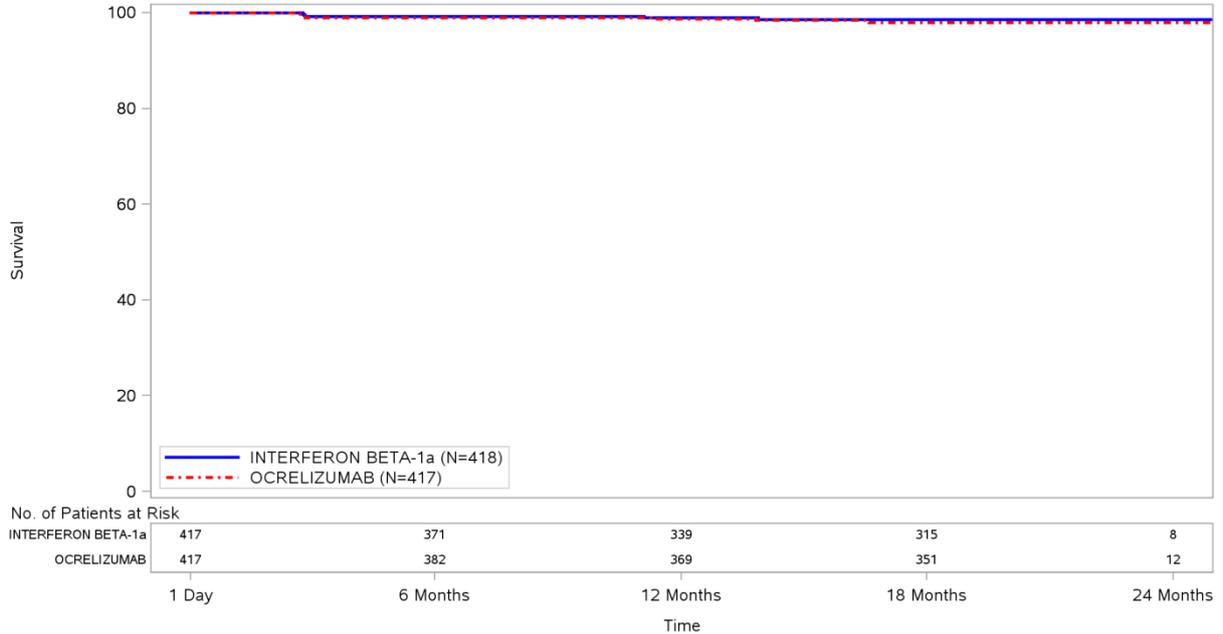


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21092x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_RMS2_092.pdf 26JUL2017 3:39

OPERA II

Gesamtstudienpopulation

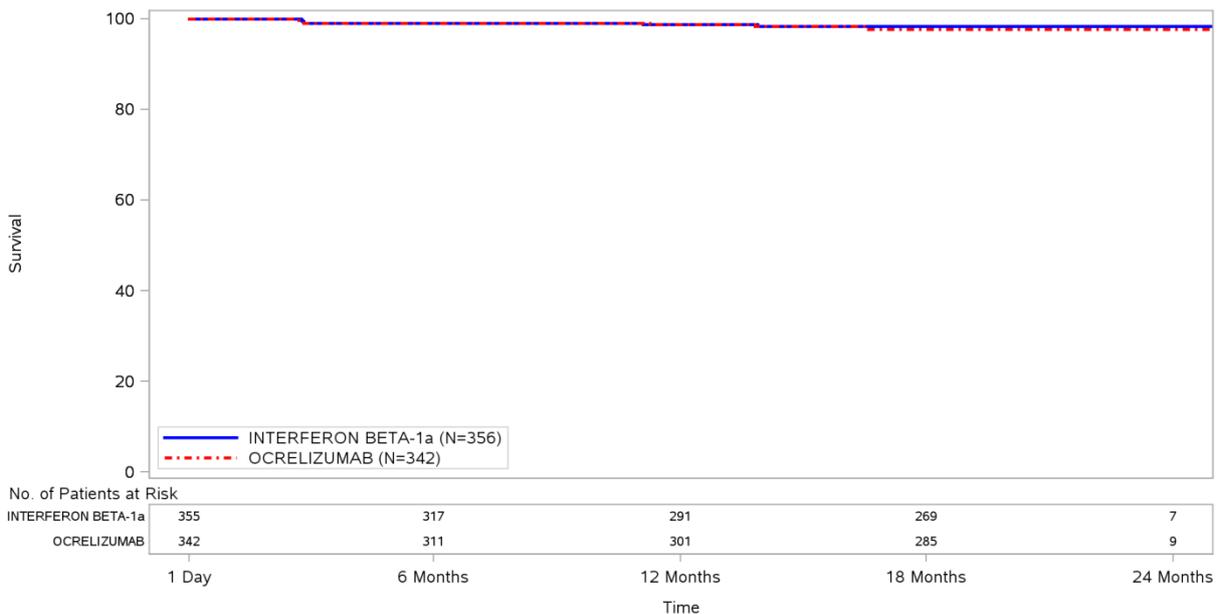
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_093.pdf 19JUL2017 10.03

RMS1

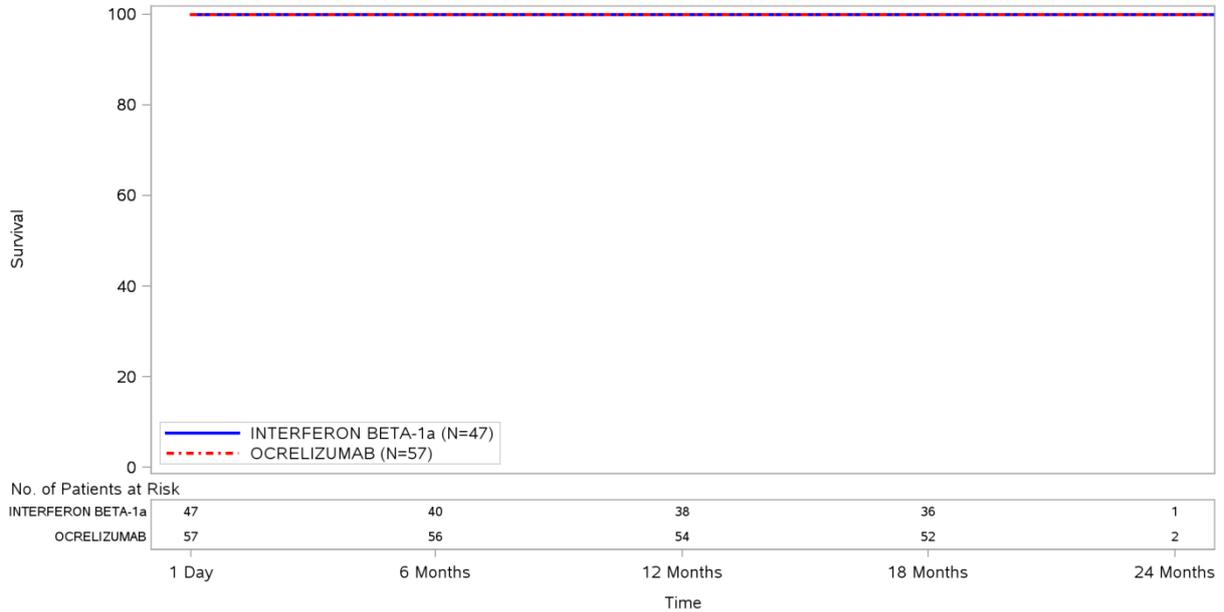
POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_RMS1_093.pdf 25JUL2017 14:54

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
Kaplan Meier Plot
STUDY: WA21093

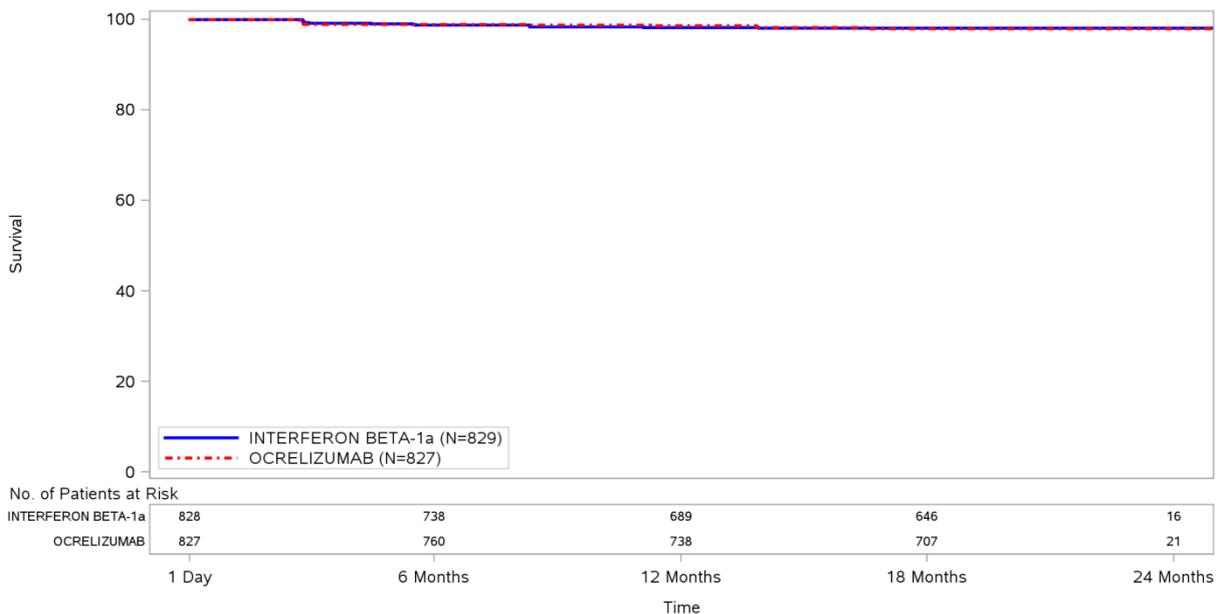


Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k21093x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_RMS2_093.pdf
 26.JUL2017 3:38

IPD-Metanalyse OPERA I/II

Gesamtstudienpopulation

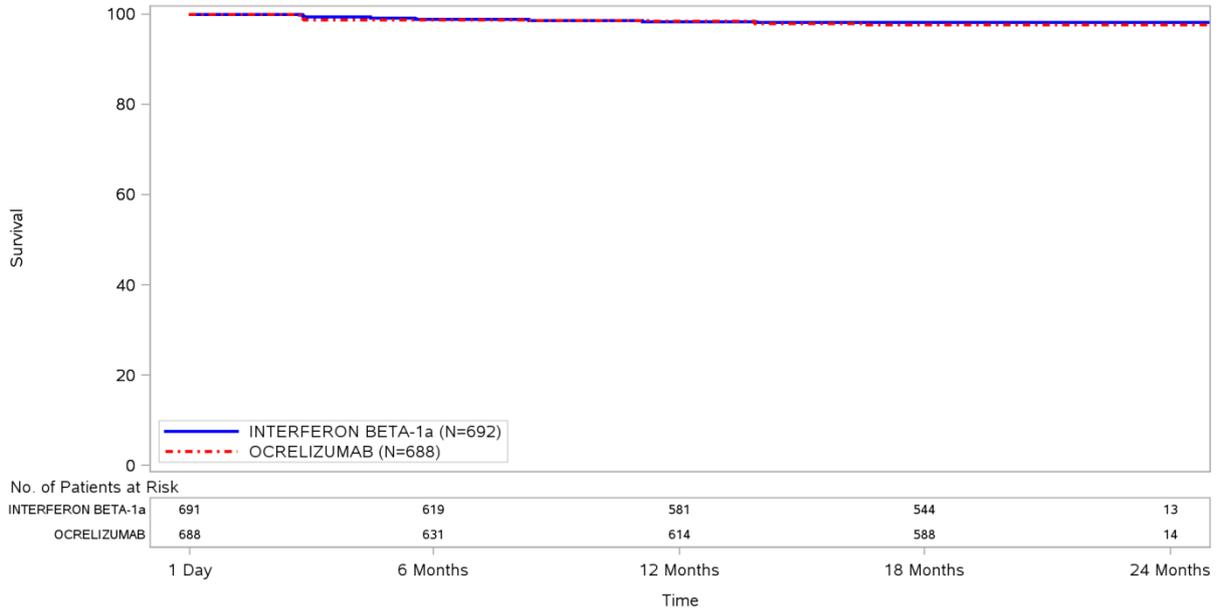
POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_3422.pdf
 19.JUL2017 3:25

RMS1

POPULATION: ITT
SLICING: RMS1
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_RMS1_3422.pdf 20JUL2017 22:10

RMS2

POPULATION: ITT
SLICING: RMS2
ENDPOINT: 'sustained deterioration (2 lines) in LCVA 1.25 (24 Weeks)'
STUDY: WA21092 and WA21093
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422k.pbe/k03422x.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DP125V24_IT_RMS2_3422.pdf 20JUL2017 22:25