

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocrelizumab (OCREVUS[®])

Roche Pharma AG

Modul 4B

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	13
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	15
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	17
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	18
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	20
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	20
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	44
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	53
4.3.1.3.1.1 Fortschreiten der Behinderung.....	54
4.3.1.3.1.2 Fatigue.....	62
4.3.1.3.1.3 Gesundheitszustand.....	66
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	70
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit.....	75

4.3.1.3.1.6	Mortalität	85
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	86
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	89
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	89
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	89
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	90
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	90
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	90
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	92
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	93
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	93
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	94
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	94
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	95
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	96
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	97
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	97
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	100
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	103
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	103
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	103
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	103
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	104
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	104
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	105
4.7	Referenzliste.....	105
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		112
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		116
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		118
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		119

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 130
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 139
Anhang 4-G : Abbildungen zu Sensitivitäts-/ergänzende Analysen..... 149

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	11
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien anhand des PICO-Schemas	15
Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der ORATORIO in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten/Arm bzw. ≥ 10 Patienten/Arm	35
Tabelle 4-4: Anzahl durchgeführter Interaktionstests	37
Tabelle 4-5: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau	38
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Ocrelizumab	42
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Ocrelizumab	42
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Ocrelizumab	44
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit Ocrelizumab	46
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Ocrelizumab	47
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Ocrelizumab	48
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Ocrelizumab	48
Tabelle 4-13: Entzündungstypische Bildgebungsmerkmale bei Patienten im BSC-Arm	50
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Ocrelizumab	52
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Ocrelizumab	52
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Fortschreiten der Behinderung	54
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fortschreiten der Behinderung (EDSS) in RCT mit Ocrelizumab gemessen als Zeit bis CDP24	55
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab ..	56
Tabelle 4-19: Ergebnisse der TTE-Analyse für EDSS-basierte Behinderungsprogression aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120	58
Tabelle 4-20: Ergebnisse für EDSS-basierte Behinderungsprogression aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120	58
Tabelle 4-21 Ergebnisse für MSFC-basierte Behinderungsprogression aus RCT mit Ocrelizumab	60
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue	62
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fatigue (MFIS) in RCT mit Ocrelizumab	63
Tabelle 4-24: Anteil der Patienten mit Bewertung für Fatigue (MFIS) in RCT mit Ocrelizumab	63

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung in Fatigue (MFIS) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	64
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung in Fatigue (MFIS) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	65
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung in Fatigue aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	65
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand	66
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand in RCT mit Ocrelizumab	67
Tabelle 4-30: Anteil der Patienten mit Bewertung für Gesundheitszustand.....	67
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	68
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab	68
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab	69
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität	70
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Ocrelizumab.....	71
Tabelle 4-36: Anteil der Patienten mit Bewertung für SF-36	71
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	72
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Verschlechterung im SF-36 aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	73
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in den SF-36-Komponenten aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	73
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit	75
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Ocrelizumab	77
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	78
Tabelle 4-43: Ergebnisse für applikationsbedingte UE aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	80
Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE, die im Rahmen einer MS krankheitsbedingte Begleitsymptome darstellen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	81
Tabelle 4-45: Ergebnisse für UE Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120.....	82
Tabelle 4-46: Ergebnisse für weitere UE von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab	84
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Mortalität.....	85

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen - RCT – Detailanalyse für Subgruppen mit p-Wert des Interaktionstest $< 0,05$ und > 10 Patienten bzw. 10 Ereignissen in TTE-Analysen.....	87
Tabelle 4-49: Zusammenfassung für Fortschreiten der Behinderungsprogression.....	88
Tabelle 4-50: Zusammenfassung für Fatigue.....	88
Tabelle 4-51: Zusammenfassung für Gesundheitszustand.....	88
Tabelle 4-52: Zusammenfassung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	88
Tabelle 4-53: Zusammenfassung für Verträglichkeit.....	89
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	90
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	90
Tabelle 4-56: Operationalisierung von \langle Endpunkt xxx \rangle	91
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für \langle Endpunkt xxx \rangle in RCT für indirekte Vergleiche	91
Tabelle 4-58: Ergebnisse für \langle Endpunkt xxx \rangle aus RCT für indirekte Vergleiche.....	92
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	93
Tabelle 4-60: Operationalisierung von \langle Endpunkt xxx \rangle	94
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für \langle Endpunkt xxx \rangle – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
Tabelle 4-62: Operationalisierung von \langle Endpunkt xxx \rangle – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-63: Kriterien zur Aussagekraft mit einer RCT (67).....	99
Tabelle 4-64: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	101
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	103
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ORATORIO.....	130
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ORATORIO	140

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab	56
Abbildung 3 Anteile CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf (56).....	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	Absolute Risikoreduktion
9-HPT	9-Hole Peg Test
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDP	Confirmed disability progression (bestätigte Behinderungsprogression)
CES-D-Skala	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EDSS	Expanded Disability Severity Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation
i.v.	intravenös
ITT	Intention to treat
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Not Estimable (nicht bewertbar)

Abkürzung	Bedeutung
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PEI	Paul-Ehrlich Institut
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RoW	Rest of World
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SF-36 MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala, SF-36)
SF-36 PCS	Physical Component Summary (körperliche Summenskala SF-36)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	MedDRA Standardised Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTE	Time-to-Event
T25-FW	Timed 25-Foot Walk (25-Fuß-Gehtest)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
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.

Ocrelizumab ist das erste krankheitsmodifizierende Arzneimittel, das auch für die Behandlung von Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zugelassen ist.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Ocrelizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit früher PPMS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Datenquellen

Die Fragestellung wird auf Basis der Zulassungsstudie ORATORIO beantwortet. ORATORIO ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von mindestens 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 bestätigten Fällen einer Behinderungsprogression (1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten mit früher PPMS	Andere Populationen
Intervention	Ocrelizumab gemäß Zulassung	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	BSC oder Placebo	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 Studie wurde entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung anhand des Studienprotokolls und Studienberichts vorgenommen (2).

Bei der Ergebnissicherheit erfüllt die Studie ORATORIO die Anforderungen für die Kategorie „Beleg“.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ocrelizumab ist das erste Medikament, das bei Patienten mit früher PPMS einen Zusatznutzen hat.

Ocrelizumab zeigt bei Patienten mit früher PPMS im Vergleich zur ZVT

- eine Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung,
- eine Verbesserung einer bestehenden Fatigue und
- eine gute Verträglichkeit, die selbst mit BSC vergleichbar ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ocrelizumab ist das erste Medikament, das im Vergleich mit BSC für alle Patienten mit früher PPMS einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit und ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil hat. Die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise mit einem Beleg eingeschätzt. In der Gesamtschau ergibt sich für Ocrelizumab im Anwendungsgebiet der frühen PPMS ein **Beleg für einen mindestens geringen 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 hat Ocrelizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit früher PPMS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Diese Fragestellung wird basierend auf der Zulassungsstudie ORATORIO beantwortet. ORATORIO ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von mindestens 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 bestätigten Fällen einer Behinderungsprogression. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Studienarme mit Ocrelizumab bzw. BSC.

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit früher PPMS.

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 erfolgen als einzelne Infusion von 600 mg alle sechs Monate. In der Studie ORA-

TORIO erhielten die Patienten 600 mg Ocrelizumab alle 6 Monate über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg als zwei getrennte Infusionen von 300 mg im Abstand von zwei Wochen. Die Infusionen von einmalig 600 mg bei RMS und 2 x 300 mg bei PPMS wiesen konsistente PK/PD-Profile auf. Die Profile der Infusionsbedingten Reaktionen (IRR) pro Infusion waren bei den beiden Anwendungsschemata ähnlich, unabhängig davon, ob eine einmalige Infusion von 600 mg erfolgte oder zwei Infusionen von 300 mg mit einem Abstand von zwei Wochen gegeben wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation), jedoch war die Inzidenz von IRR aufgrund der insgesamt größeren Anzahl an Infusionen beim 2 x 300 mg-Schema höher. Um die Gesamtanzahl der Infusionen (und die gleichzeitige Gabe von prophylaktischem Methylprednisolon und einem Antihistaminikum) und IRR zu reduzieren, wird empfohlen, Ocrelizumab nach der Initialdosis als Einmalinfusion von 600 mg anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (3).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 21.01.2016, in Abwesenheit zugelassener Arzneimittel, BSC als ZVT benannt (4), wobei BSC für beide Therapiearme anzuwenden ist. Über die Gabe von Placebo i.v. wurde die Studie für Patienten und Endpunkterheber verblindet.

Patientenrelevante Endpunkte

Die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit oder Mortalität enthalten. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte herangezogen:

- Fortschreiten der Behinderung (Morbidität)
- Fatigue (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

Ausschließlich RCT (mindestens der Evidenzstufe 1b) werden eingeschlossen.

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 anhand des PICO-Schemas

	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten mit PPMS	Andere Populationen
Intervention	Ocrelizumab gemäß Zulassung	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	BSC oder Placebo	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). Placebo wurde als mögliche Vergleichstherapie berücksichtigt, um sicherzustellen, dass sämtliche Evidenz eingeschlossen ist. Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von zwölf Monaten entspricht dem etablierten Vorgehen bei Nutzenbewertungen im Bereich der MS (5–7).

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 Metho-

dik 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 0, 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 Ocrelizumab im Anwendungsgebiet der frühen PPMS 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 regulär aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter (8) 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. Es wurden keine weiteren Einschränkungen 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 Unternehmen 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, abgebro-

chene 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 bezüglich Ocrelizumab wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Zunächst wurden alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels einzeln gesucht und die Trefferzahlen dokumentiert. Abschließend wurden nur die Begriffe, welche Treffer erzielten, miteinander kombiniert und die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Alle Recherchen erfolgten über die jeweilige Basic Search. Weiteren 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 der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die jeweiligen Suchstrategien sind 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 um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte zunächst 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 relevanten 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 endpunktüber-

greifende (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 (2). Die Bewertung erfolgt auf Basis des zur Verfügung stehenden Studienberichtes gegebenenfalls unter Ergänzung durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Eine studienbezogene und endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt mit den vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als "niedrig" oder als "hoch" eingestuft. 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 0, 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 des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für randomisierte kontrollierte Studien.

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 Ergebnis-

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.

se 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 zu Studienbeginn in ORATORIO erhobene Patientencharakteristika 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 PPMS-Diagnose
 - Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen
 - Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

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

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte basiert auf jeweils einer Hauptanalyse. Die Hauptanalyse stellt dabei die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu stützen, wurden verschiedene Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt (siehe 4.2.5.4). Die Operationalisierungen werden jeweils im Kapitel 4.3.1.3.1 beschrieben und berücksichtigen vorhandene Schwellenwerte für die klinische Relevanz.

Fortschreiten der Behinderung

Die im Krankheitsverlauf der MS kontinuierlich fortschreitende Behinderung stellt insbesondere für Patienten mit PPMS den wesentlichen Faktor dar, der den langfristigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität bestimmt (9). Die Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Behinderungsprogression wird im klinischen Alltag standardisiert mittels EDSS und dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) erhoben. Beide Skalen stellen etablierte und akzeptierte Instrumente für die Beurteilung des Grades der Behinderung dar (7, 10, 11, 4).

Das Fortschreiten der Behinderung stellt eine schwerwiegende Folge der MS dar, da die Beeinträchtigungen der körperlichen und/oder kognitiven Funktionsfähigkeit irreversibel und für den Patienten bedeutsam sind. Im Sinne der ICH-Guideline zur Good Clinical Practice liegt damit ein schwerwiegendes Ereignis vor (13).

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 (mit Imputation))

Die Hauptanalyse ist über den EDSS operationalisiert (siehe 4.3.1.3.1.1), weil dies dem primären Endpunkt in ORATORIO entspricht. Berücksichtigt wurden die etablierten Kriterien für klinische Relevanz (Verschlechterung um ≥ 1 EDSS-Punkte vom Ausgangswert bei EDSS $\leq 5,5$ bzw. Verschlechterung um $\geq 0,5$ EDSS-Punkte vom Ausgangswert bei EDSS $> 5,5$). Die Grenze von 5,5 stellt den Übergang von gehfähig zu deutlich eingeschränkt gehfähig dar. Jede Überschreitung einer Relevanzschwelle von 0,5 bzw. 1 Punkt auf der EDSS-Skala gilt als patientenrelevante Einschränkung von Bewegungsfähigkeit und oder Kognition. Sensitivitäts-/ergänzende Analysen verwenden EDSS- und MSFC-basierte Operationalisierungen und sind im Abschnitt 4.2.5.4 sowie 4.3.1.3.1.1 näher beschrieben.

Fatigue

Fatigue ist das am häufigsten berichtete Symptom der MS und betrifft bis zu 80 % aller Patienten (12–15). Es wird im Allgemeinen als eine Art Erschöpfung, Fehlen von Energie oder Abgeschlagenheit wahrgenommen (16, 17). Fatigue schränkt viele Bereiche des täglichen Lebens ein und erlaubt es oft nicht, einem normalen (Arbeits-)Alltag nachzugehen (16–18). Aufgrund der stetig voranschreitenden Krankheitsprogression ist das primäre Ziel der Behandlung eine fehlende bzw. verzögerte Verschlechterung der Fatigue. Da Fatigue sowohl ein

Symptom der MS als auch ein unerwünschtes Ereignis in der Behandlung der MS ist, wird auch die Verbesserung der Fatigue dargestellt (4, 7).

In ORATORIO wurde die Fatigue durch den etablierten und validierten Patientenfragebogen Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) erhoben (12, 19–21). Nach Learmonth et al. 2013 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung ab 20,2 Punkten vor (12).

Die Bewertung des Endpunktes Fatigue basiert auf der folgenden Hauptanalyse:

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

Als Hauptanalyse wird die Responderanalyse zur Fatigue-Progression anhand des MFIS von Studienbeginn bis zu Woche 120 als „Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)“ dargestellt. In ORATORIO sind im Studienverlauf mehr Patienten im BSC-Arm ausgeschieden als im Ocrelizumab-Arm (33,6 % im Vergleich mit 20,7 %) (1). Daher erfolgt die Betrachtung der Hauptanalyse auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen betrachten a) die Auswertung ohne Imputation fehlender Werte, b) den „Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)“ und c) Änderungen vom Ausgangswert in den MFIS-Subskalen (siehe 4.2.5.4 sowie 4.3.1.3.1.2).

Gesundheitszustand

Der Erhalt des Gesundheitszustandes stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (2, 22). Der allgemeine Gesundheitszustand wird mit der akzeptierten EQ-5D-visuellen Analogskala (VAS) beurteilt (7, 4, 23–26). Die Beurteilung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Nach Pickard et al. 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung vor, wenn die Werte zwischen 7 und 10 mm betragen (27). Diese Schwellenwerte (MID, Minimal Important Difference) wurden in verschiedenen Verfahren vom Gemeinsamen Bundesausschuss akzeptiert (28–30).

Die Bewertung des Endpunktes Gesundheitszustand basiert auf folgender Hauptanalyse:

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

Die Hauptanalyse basiert auf einer Responderanalyse der Progression des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS von Studienbeginn bis zu Woche 120 und wird als „Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)“ dargestellt. Basis der Hauptanalyse ist aufgrund des chronisch progredienten Verlaufs der MS die Verschlechterung um 10 mm. In ORATORIO sind im Studienverlauf mehr Patienten im BSC-Arm ausgeschieden als im Ocrelizumab-Arm (33,6 % im Vergleich mit 20,7 %) (1). Daher erfolgt die Betrachtung der Hauptanalyse auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Sensitivitäts-/ergänzende Analysen verwenden (a) die Auswertung ohne Imputation fehlender Werte und (b) eine alternative MID (7 mm, mit Imputation)“ (siehe 4.2.5.4 sowie 4.3.1.3.1.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (4, 22, 31). In ORATORIO wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den etablierten, validierten, generischen Lebensqualitätsfragebogen SF-36v2 gemessen (32). 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 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss als angemessenes Kriterium genannt (33, 34).

Die Bewertung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den folgenden Hauptanalysen:

- 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-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)
(Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation))

Die Hauptanalyse basiert auf einer Responderanalyse der Progression der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 PCS und SF-36 MCS von Studienbeginn bis zu Woche 120 und wird als „Anteil Patienten mit einer SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ dargestellt. In ORATORIO sind im Studienverlauf mehr Patienten im BSC-Arm ausgeschieden als im Ocrelizumab-Arm (33,6 % im Vergleich mit 20,7 %) (1). Daher erfolgt die Betrachtung der Hauptanalyse auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen verwenden (a) eine alternative MID (3,4 im PCS bzw. 4,6 im MCS), (b) die Auswertung ohne Imputation fehlender Werte sowie (c) Änderungen vom Ausgangswert ihrer Komponenten (siehe 4.2.5.4 sowie 4.3.1.3.1.4).

Verträglichkeit

Um das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab im Hinblick auf patientenrelevante sowie medizinisch und therapeutisch bedeutsame Ereignisse zu beschreiben, basiert die Bewertung auf der generellen Verträglichkeit sowie weiterer ausgewählter UE, die nachfolgend näher beschrieben werden.

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

Die weiteren ausgewählten 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-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden.

Folgende UE von speziellem Interesse wurden für Ocrelizumab in der Indikation PPMS definiert: IRR, Infektionen, schwerwiegende Infektionen, Malignome und Prä-Malignome.

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

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 Sicherheitspopulation der ORATORIO aufgetreten sind, werden dargestellt.

Durch dieses Vorgehen wird das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab im Vergleich zu dem der ZVT BSC adäquat dargestellt.

Die weiteren ausgewählten UE wurden sortiert nach medizinischer Kategorie tabellarisch zusammengefasst. Folgende Kategorien mit den zugehörigen UE werden dargestellt:

- Applikationsbedingte unerwünschte Ereignisse
 - IRR
- UE, die als patientenrelevantes MS-Symptom erfragt wurden
 - Depression
 - Fatigue
 - Bluterguss (Hämatom)
- UE der Kategorie Infektionen
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen
 - Infektionen der oberen Atemwege
- Weitere UE von speziellem Interesse
 - Malignome und Prä-Malignome

Todesfälle (Mortalität)

Der Endpunkt Todesfälle wird durch die Gesamtrate der Todesfälle, die nicht UE-bedingt sind, dargestellt. Da sich hieraus ein direkter Patientennutzen bzw. -schaden ableiten lässt, stellt die Mortalität für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eine wichtige Bewertungsgrundlage dar (35). 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 ORATORIO nicht als Studienendpunkt definiert.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Gesamtpopulation, die nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet wurden. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Safety Population (alle 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 werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 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 Alter (≤ 45 Jahre; > 45 Jahre) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicher zu stellen. 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.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. 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 dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. 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 (22). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wurde für das relative Risiko angegeben. Wenn zu diesen Endpunkten eine TTE-Analyse vorlag, erfolgte die Interpretation anhand der TTE-Analyse und die Analysen der binären Endpunkte wurden nur als supportiv betrachtet. Um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG-definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, wurden

im Fall von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reversierte relative Risiken (rRR, BSC 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[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse metrisch skaliertes Endpunkte

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

Darüber hinaus wurden metrisch skalierte Endpunkte mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 120 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 wurde die Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate (LS mean) mit dem zugehörigen 95 % KI und dem p-Wert für den Behandlungseffekt dargestellt.

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SAS[®] mit Hilfe der Prozedur MIXED durchgeführt.

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 überwiegend die metrisch skalierten Summenscores mit Responder-Analysen auf Basis von MID in binäre Endpunkte umgewandelt. Alle Analysen (Hauptanalysen und Sensitivitäts-/ergänzende Analysen) basierten auf dem Zeitraum von Studienbeginn bis zu Woche 120. Da die Patienten-Fragebögen nur zu Studienbeginn, zu Woche 48 und zu Woche 120 erhoben wurden, wurde auf eine TTE-Analyse verzichtet. Stattdessen wurden Responder-Analysen durchgeführt, d.h. es wurde eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert bis Woche 120 um die MID analysiert. In ORATORIO waren im Studienverlauf mehr Patienten im BSC-Arm ausgeschieden als im Ocrelizumab-Arm (33,6 % im Vergleich mit 20,7 %) (1). Daher erfolgte die Standardimputation auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. MS ist eine chronische Erkrankung. Aus diesem Grund sollte der Therapieeffekt für

den größtmöglichen Zeitpunkt betrachtet werden. Demzufolge wurde die Analyse zu Woche 120 als der maßgebliche Zeitpunkt für die patienten-berichteter Endpunkte gesehen und auf eine Responderanalyse von Studienbeginn zu Woche 48 verzichtet. In den durchgeführten Kovarianzanalysen (ANCOVA) als Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 48 liegt keinerlei Verzerrung zugunsten von Ocrelizumab vor (36–38).

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

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). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

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

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).

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt.

Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit ‚PROC PHREG‘ durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms 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‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests 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.

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.

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.

Nicht zutreffend

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

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.

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

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 Ergebnisse in ORATORIO wurden Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Operationalisierung wird in Kapitel 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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 abbrechen und für die deshalb (c) keine gemäß Prüfplan vorgesehene erneute EDSS Bestimmung stattgefunden hat, auch ohne Imputation dargestellt (Zeit bis CDP-24 (ohne 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 4.3.1.3.1.1). Zusätzlich wurden Analysen zu den Patientenanteilen mit EDSS-Behinderungsprogression sowie der primäre Endpunkt „Zeit bis zur nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (mit Imputation)“ (Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)) dargestellt.

EDSS-basierte Sensitivitäts-/ergänzende Analysen:

- Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)
Alle Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression wurden am Tag des Behandlungsabbruchs zensiert.
- Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)
Für alle Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression wird am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert.
- Anteil der Patienten mit nach 24 Wochen bestätigter EDSS-Behinderungsprogression von Studienbeginn bis zu Woche 120 mit Imputation (Anteil mit CDP-24 (mit Imputation))

Für alle Patienten ohne bestätigte EDSS-Behinderungsprogression wird am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert.

- Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation)

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

MSFC-basierte Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Analog zu den EDSS-basierten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen wurden Patienten ohne bestätigte MSFC-Behinderungsprogression am Tag des Behandlungsabbruchs 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)

Fatigue

Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen umfassen a) da Fatigue Symptom der MS und auch unerwünschtes Ereignis in der Behandlung der MS ist, auch die Verbesserung (4, 7). Um konsistent innerhalb der Endpunkterhebung zu sein, erfolgte die Betrachtung der Sensitivitäts-/ergänzende Analyse „Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)“ auf Basis einer Nonresponder-Imputation. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen umfassen b) die Betrachtung des Anteils mit MFIS-Progression ohne Imputation. Patienten ohne Werte zu Woche 120 wurden aus der Analyse entfernt und c) die Veränderung der Mittelwerte von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 120 in den 3 MFIS-Subskalen.

Folgende Sensitivitäts-/ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt Fortschreiten der Behinderung durchgeführt:

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

Eine der Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen untersucht die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse, indem auf die Imputation der Hauptanalyse verzichtet wurde. Patienten ohne

Werte zu Woche 120 wurden aus der Analyse entfernt. Eine weitere Sensitivitäts-/ergänzende Analyse untersucht den Gesundheitszustand mit der unteren von Pickard et al. definierten Grenze der MID von 7 mm (27). Um konsistent innerhalb der Endpunkterhebung zu sein, erfolgt die Betrachtung auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse wird mittels Sensitivitäts-/ergänzender Analysen a) durch die Betrachtung der Ergebnisse ohne Imputation gezeigt (Ausschluss aus der Analyse, falls kein Wert zu Woche 120 vorhanden ist), b) ein alternatives Responderkriterium (32) und c) die Veränderung der Mittelwerte von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 120 in den SF-36-Komponenten.

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

- Nichtanwendung des Standardimputationsverfahrens für Patienten-berichtete Endpunkte
 - Anteil Patienten mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)
(Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation))
- Anwendung einer alternativen MID zur Bewertung der klinisch relevanten Unterschiede
 - Anteil Patienten mit SF-36-PCS/MCS-Progression (3,4/4,6 Punkte, mit Imputation)
(Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (3,4/4,6 Punkte, mit 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 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 BSC zu erhalten, wurden die folgenden Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert. Folgende Subgruppen und Trennpunkte sind in ORATORIO präspezifiziert:

- § Geschlecht (männlich; weiblich)
- § Alter (≤ 45 Jahre; > 45 Jahre)
- § EDSS als Maß der Krankheitsschwere ($\leq 5,5$; $> 5,5$)
- § Geografische Region (USA; RoW)
- § Körpergewicht (< 75 kg; ≥ 75 kg)
- § BMI (< 25 ; ≥ 25)
- § Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen
(≤ 3 Jahre; > 3 bis ≤ 5 Jahre; > 5 bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre)
- § Gadolinium (Gd)-anreichernde T1-Läsionen (0; > 0)
- § Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden (ja; nein)

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

Geschlecht

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen männlich und weiblich unterscheiden.

Alter

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 45 Jahren. Diese ist im Studienprotokoll der ORATORIO präspezifiziert und von Zulassungsbehörden anerkannt.

EDSS als Maß der Krankheitsschwere

Bei der Subgruppe Krankheitsschwere wurde zwischen einem EDSS-Wert von $\leq 5,5$ und $> 5,5$ zu Studienbeginn unterschieden. Diese ist im Studienprotokoll der ORATORIO präspezifiziert.

Geografische Region

Es erfolgt keine Subgruppenanalyse im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte, da diese Darstellung in internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll ist (39):

- **Zentrumseffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren 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. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese nicht als sinnvoll erachtet. Deshalb sollte ein „Pooling“ von Zentren 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 (39). Ein Pooling auf der Ebene „Geografische Region“ ist in der ICH E9 angelegt und sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind (39). Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der im Studienprotokoll präspezifizierten geografischen Regionen (USA; Rest of World (RoW)) durchgeführt, da diese nach medizinischen Überlegungen jeweils homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte sind.

ORATORIO wurde weltweit durchgeführt. Die Unterscheidung der geografischen Region basiert auf einer im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppe.

Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der ORATORIO in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten/Arm bzw. \geq 10 Patienten/Arm

Kategorie	Zentrum			Länder			Geografische Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	182	100	100	29	100	100	2	100	100
< 10 Pat./Arm	182	100	100	22	76	31	0	0	0
\geq 10 Pat./Arm	0	0	0	7	24	69	2	100	100
Quelle: (40)									

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 4-3).

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 und RoW im Vergleich mit EU/Schweiz/Norwegen und RoW) durchgeführt (40).

Körpergewicht

Bei der Subgruppe Körpergewicht wurde zwischen < 75 kg und ≥ 75 kg zu Studienbeginn unterschieden. Dies ist im Studienprotokoll von ORATORIO präspezifiziert.

BMI

Bei der Subgruppe BMI wurde zwischen < 25 und ≥ 25 unterscheiden. Dies ist im Studienprotokoll von ORATORIO präspezifiziert.

Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen

Die Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen wurde in ≤ 3 Jahre; > 3 bis ≤ 5 Jahre; > 5 bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre unterteilt. Diese Segmentierung ist im Studienprotokoll von ORATORIO präspezifiziert.

Gd-anreichernde T1-Läsionen

Bei der Subgruppe Gd-anreichernde T1-Läsionen wurde zwischen keinen Läsionen und vorhandenen Läsionen zu Studienbeginn unterschieden. Diese Segmentierung ist im Studienprotokoll von ORATORIO präspezifiziert.

Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden

Bei der Subgruppe Vorbehandlung mit MS-Medikamenten (außer Corticosteroiden (CS)) wurde zwischen „vorbehandelt (ja)“ und „nicht vorbehandelt (nein)“ unterschieden. Diese Segmentierung ist im Studienprotokoll von ORATORIO präspezifiziert.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

Im Nutzendossier werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Interaktionstests für alle relevanten Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) dargestellt. Die inhaltliche Prüfung der Interaktionstests erfolgt aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen, die sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt wurden. Im Zuge des Designs der Studie 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

- 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 adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) angewendet wird. Dieser Goldstandard ist in ORATORIO für alle Subgruppen erfüllt:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (≤ 45 Jahre; > 45 Jahre)
- EDSS als Maß der Krankheitsschwere ($\leq 5,5$; $> 5,5$)
- Geografische Region (USA; RoW)
- Körpergewicht (< 75 kg; ≥ 75 kg)
- BMI (< 25 ; ≥ 25)
- Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen (≤ 3 Jahre; > 3 bis ≤ 5 Jahre; > 5 bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre)
- Gd-anreichernde T1-Läsionen (0; > 0)
- Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden (ja; nein)

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

Tabelle 4-4: Anzahl durchgeführter Interaktionstests

	Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Anzahl der Endpunkte	5	17
Anzahl der Subgruppen	9	4
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	45	68
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	39	47
Durchgeführte Subgruppenanalysen insgesamt ^a	86	
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	2	2

^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 86 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 98,79 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einem falsch positiven Ergebnis mehr als 98 %. Wird nicht adjustiert, ergeben sich 4 zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Tabelle 4-5: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

Subgruppe	Subgruppenmerkmal	Anzahl Interaktionen	
		p<0,05	
		Beobachtet	Erwartet
SGB V-Subgruppen			
Geschlecht	männlich; weiblich	0	3,2
Alter	≤ 45 Jahre; > 45 Jahre	0	
EDSS als Maß der Krankheitsschwere	≤ 5,5; > 5,5	0	
Geografische Region	USA; RoW	0	
Subgruppen nur für Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Körpergewicht	< 75 kg; ≥ 75 kg	0	1,1
BMI	< 25; ≥ 25	0	
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen	≤ 3 Jahre; > 3 bis ≤ 5 Jahre; > 5 bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre	0	
Gd-anreichernde T1-Läsionen	0; > 0	1	
Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden	ja; nein	1	
Gesamt		2	

Für die Subgruppen Geschlecht, Alter, EDSS als Maß der Krankheitsschwere, Geografische Region wurden insgesamt 64 Subgruppentests durchgeführt, für die Subgruppen „Körpergewicht“, „BMI“, „Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen“ und „Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden“ insgesamt 22. Die Werte ergeben sich, wenn die Subgruppenanalysen nicht getrennt betrachtet werden (siehe Referenzdokument Subgruppenanalysen, Kapitel 3; (40)). Somit ergab sich eine erwartete Anzahl von 3,2 (= 64 x 0,05) bzw. 1,1 (= 22 x 0,05) rein zufälligen Interaktionen.

Im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen zeigt sich bei keiner Variablen eine Häufung.

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

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

Subgruppen, die lediglich sporadisch signifikante Interaktionstests aufweisen

Der Vollständigkeit halber erfolgt eine kurze Beschreibung all jener Subgruppen, die mindestens einen signifikanten Interaktionstest aufweisen, insgesamt jedoch weniger als zufällig erwartbar waren.

Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen

In dieser Subgruppe zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Analyse „Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ für Patienten ohne Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen ein signifikanter Effekt zugunsten von Ocrelizumab (siehe Tabelle 4-48). Für Patienten mit Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Die Anzahl der Effektmodifikationen entspricht der Anzahl der zu erwartenden rein zufälligen Interaktionen.

Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden (CS)

In dieser Subgruppe zeigt sich im Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Analyse „Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ für Patienten mit „Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden“ ein stärkerer Behandlungseffekt durch Ocrelizumab als für Patienten ohne Vorbehandlung (siehe Tabelle 4-48). Die Anzahl der Effektmodifikationen entspricht der Anzahl der rein zufälligen Interaktionen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich 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.

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.*
- *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

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, 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, Glenny 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.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
WA25046 ORATORIO	ja	ja	abgeschlossen	Verblindete Phase: Behandlungsdauer: mindestens 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 bestätigten Fällen einer Behinderungsprogression Nachbeobachtung: Safety Follow up mindestens 48 Wochen nach der letzten Infusion	BSC Ocrelizumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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: 18.10.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Ocrelizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

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.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

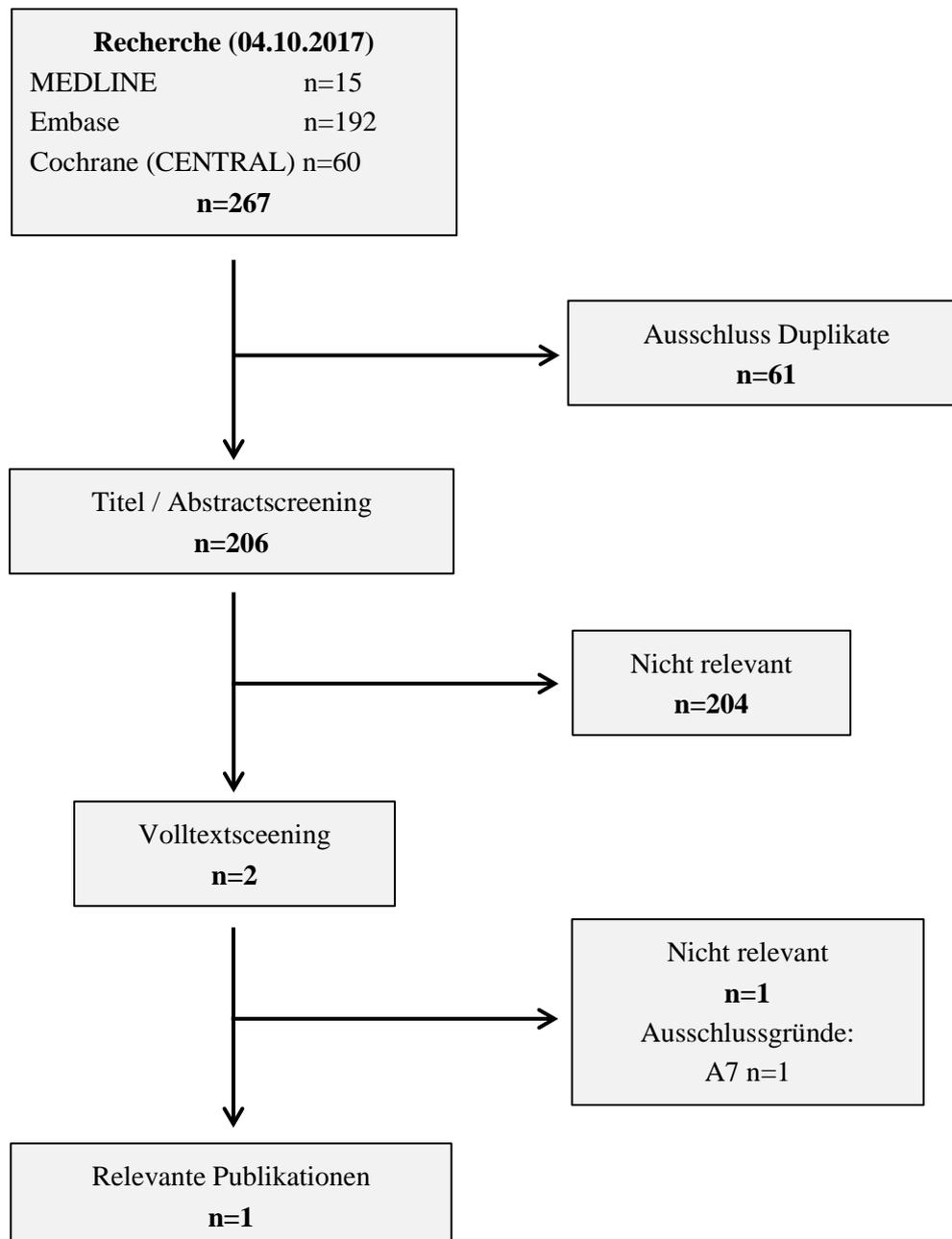


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Ocrelizumab im Anwendungsgebiet der frühen PPMS 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 den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Nach Ausschluss der anhand von Titel/Abstract als nicht relevant eingestuften Dokumente wurden schließlich zwei Artikel anhand der Volltexte beurteilt. Davon wurde einer, die Publikation zur ORATORIO, als relevant eingestuft (41).

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 4-6) 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 4-8: 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 bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
WA25046 ORATORIO	clinicaltrials.gov (42), WHO ICTRP Search Portal (43, 44), EU Clinical Trials Register (45); PharmNet.Bund (46)	ja	ja (41)	abgeschlossen
Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die in Tabelle 4-8 dargestellte relevante Studie wurde jeweils in allen 4 Studienregistern gefunden (Doppeleintrag in WHO ICTRP), woraus sich eine Trefferzahl von 5 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 4-9: Studienpool – RCT mit Ocrelizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (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 (ZVT: BSC in Abwesenheit zugelassener aktiver Kontrolle)						
ORATORIO	ja	ja	nein	ja (1)	ja: ICTRP Search Portal (43, 44); clinicaltrials.gov (42),	ja (41)
<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 4-10: 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
ORATORIO	RCT, doppelblind, parallel, Phase III	Patienten mit früher PPMS 18 - 55 Jahre EDSS 3 – 6,5	Randomisierung: 2:1 Ocrelizumab (N = 488) BSC (N = 244)	Verblindete Phase: Behandlungsdauer: mindes- tens 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 be- stätigten Fällen einer Behin- derungsprogression Nachbeobachtung: Safety Follow up mindes- tens 48 Wochen nach der letzten Infusion	182 Studienzentren in 29 Ländern weltweit (Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA); 03/2011 – 07/2015	Primärer Endpunkt: · Fortschreiten der Be- hinderung Sekundäre Endpunkte: · Fatigue · Gesundheitszustand · Gesundheitsbezogene Lebensqualität · Verträglichkeit

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Ocrelizumab

Studie	BSC	Ocrelizumab	Prämedikation:
ORATORIO	BSC	Ocrelizumab i.v. (600 mg alle 6 Monate, initial jeweils 2 x 300 mg im Abstand von 2 Wochen)	Patienten erhielten ca. 30 Minuten vor der Infusion 100 mg Methylprednisolon i.v. oder ein äquivalentes Corticosteroid (z.B. Dexamethason)
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; i.v.: intravenös; Quelle: (1, 3)			

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

ORATORIO	BSC N = 244	Ocrelizumab N = 488
Geschlecht (n (%))		
männlich	120 (49,2 %)	251 (51,4 %)
weiblich	124 (50,8 %)	237 (48,6 %)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	44,3 (8,3)	44,6 (7,9)
Geografische Region (n (%))		
USA	34 (13,9 %)	67 (13,7 %)
RoW	210 (86,1 %)	421 (86,3 %)
Ethnie (n (%))		
weiß	235 (96,3 %)	454 (93,0 %)
andere	9 (3,6 %)	32 (6,5 %)
unbekannt	0	2 (0,4 %)
Körpergewicht (kg)^{a)}		
Mittelwert (SD)	72,81 (15,13)	72,46 (17,11)
BMI (kg/m²)^{b)}		
Mittelwert (SD)	25,03 (4,77)	24,84 (4,92)
EDSS zu Studienbeginn (n (%))^{c)}		
≤ 5,5	163 (66,8 %)	348 (71,5 %)
> 5,5	81 (33,2 %)	139 (28,5 %)
Zeit seit dem Beginn der MS-Symptome (n (%))^{d)}		
≤ 3 Jahre	53 (22,4 %)	79 (16,7 %)
3 bis ≤ 5 Jahre	52 (21,9 %)	111 (23,4 %)
5 bis ≤ 10 Jahre	96 (40,5 %)	202 (42,6 %)
> 10 Jahre	36 (15,2 %)	82 (17,3 %)
Zeit seit PPMS-Diagnose (Jahre)		
Mittelwert (SD)	2,75 (3,32)	2,85 (3,16)
Gd-anreichernde T1-Läsionen zu Studienbeginn (n (%))^{e)}		
0	183 (75,3 %)	351 (72,5 %)
> 0	60 (24,7 %)	133 (27,4 %)
Vorbehandlung mit MS-Medikamenten (außer CS) (n (%))		
Ja	30 (12,3 %)	55 (11,3 %)
Nein	214 (87,7 %)	433 (88,7 %)
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; EDSS: Expanded Disability Severity Scale; n: Anzahl betroffene Patienten; RoW: Rest of World; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Gd: Gadolinium; Statistik: a) Auswertung basierend auf N = 484 im Ocrelizumab-Arm und N = 243 im BSC-Arm; b) Auswertung basierend auf N = 486 im Ocrelizumab-Arm und N = 242 im BSC-Arm; c) Auswertung basierend auf N = 487 im Ocrelizumab-Arm und N = 244 im BSC-Arm; d) Auswertung basierend auf N = 474 im Ocrelizumab-Arm und N = 237 im BSC-Arm; e) Auswertung basierend auf N = 486 im Ocrelizumab-Arm und N = 243 im BSC-Arm; Quelle: (1)		

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

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Ocrelizumab bei Patienten mit PPMS.

Population

Zum Einschluss in ORATORIO hatten Patienten eine den McDonald-Kriterien von 2005 entsprechende PPMS-Diagnose (47). Die aktuell gültigen McDonald-Kriterien von 2010 (48) ermöglichen eine vereinfachte Diagnose der Erkrankung und es ist sichergestellt, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten auch nach den aktuell gültigen Diagnosekriterien eine PPMS aufweisen. Diese Einschätzung deckt sich mit der Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) im Rahmen der G-BA-Beratung. Diese besagt, dass die Verwendung der Kriterien von 2005 zu keinen Unterschieden in der Population führt und damit akzeptiert werden sollte (4).

Die für die Behandlung mit Ocrelizumab zugelassene Population umfasst Patienten (a) mit früher PPMS sowie (b) mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.

Gemäß der Einschlusskriterien von ORATORIO befanden sich die Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), d.h. sie waren nicht älter als 55 Jahre, hatten zum Zeitpunkt des Screenings einen EDSS von 3,0 bis maximal 6,5 und eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $\leq 5,0$ beim Screening) oder von weniger als 15 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $> 5,0$ beim Screening) (3).

Neben klinischen Parametern können Patienten in der Magnetresonanztomographie (MRT) Merkmale von Entzündungsaktivität aufweisen. Um die Gesamtheit der Entzündungsaktivität zu erfassen, ist die Betrachtung verschiedener MRT-Parameter notwendig (49, 50):

- Gadolinium (Gd)-aufnehmende T1-Läsionen: Diese dienen als Nachweis einer akuten, fokalen Entzündung einhergehend mit einer aktuell gestörten Blut-Hirn-Schranke.
- Neue oder sich vergrößernde T2 Läsionen: Diese dienen als Nachweis (a) einer neuen akuten, fokalen Entzündung oder (b) einer Ausweitung eines bestehenden fokalen Entzündungsherdes im Vergleich zu der vorherigen MRT-Aufnahme.
- Chronisch aktive T2-Läsionen: Diese dienen als Nachweis einer chronischen Entzündung und zeichnen sich durch ein langsames und konzentrisches Läsionswachstum aus.

Der Anteil von Patienten in ORATORIO mit einer Entzündungsaktivität wurde anhand der genannten Bildgebungsmerkmale bestimmt. Berechnungsgrundlage waren die Patienten des BSC-Arms, da in dieser Gruppe eine Beeinflussung der Entzündungsaktivität durch die Therapie ausgeschlossen werden kann. Für diese Patienten wurden sämtliche MRT-Parameter bewertet, die während des Screenings (MRT-Aktivität bis zu 12 Monate vor Randomisierung), zu Studienbeginn und während der Studie (zu Woche 24, 48 und 120) erhoben wurden. MRT-Aufnahmen stellen eine Momentaufnahme der Entzündungsaktivität dar und eine meh-

rere Zeitpunkte umfassende Analyse der Bildgebungsmerkmale erlaubt eine genauere Charakterisierung der Patientenpopulation.

Die Analyse der oben beschriebenen MRT-Parameter zeigt, dass 83,6 % der ORATORIO-Patienten im BSC-Arm eine Entzündungsaktivität aufwiesen (siehe Tabelle 4-13). Aufgrund der Randomisierung kann davon ausgegangen werden, dass Patienten im Ocrelizumab-Arm ohne eine entsprechende Medikation eine vergleichbare Entzündungsaktivität aufwiesen. Die Gesamtstudienpopulation von ORATORIO kann daher zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-13: Entzündungstypische Bildgebungsmerkmale bei Patienten im BSC-Arm

Bildgebungsmerkmale	Patienten mit Bildgebungsmerkmalen zu Screening, Baseline oder während der Studie (n/N (%))
Gd-aufnehmende T1-Läsionen	114/244 (46,7%)
Neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen	183/237 (77,2%)
Chronisch aktive T2-Läsionen	118/171 (69,0%)
Insgesamt	204/244 (83,6%)
Quelle: (51)	

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 erfolgt in zwei separaten Infusionen von je 300 mg im Abstand von zwei Wochen. Die nachfolgenden Gaben werden als einzelne Infusion von 600 mg alle sechs Monate verabreicht. Während der Studie ORATORIO erhielten die Patienten 600 mg Ocrevus alle 6 Monate über den gesamten Behandlungszeitraum als zwei getrennte Infusionen von 300 mg im Abstand von zwei Wochen. Die Infusionen von einmalig 600 mg bei RMS und 2 x 300 mg bei PPMS wiesen konsistente PK/PD-Profile auf. Die IRR pro Infusion waren bei den beiden Anwendungsschemata ähnlich, unabhängig davon, ob eine einmalige Infusion von 600 mg erfolgte oder zwei Infusionen von 300 mg mit einem Abstand von zwei Wochen gegeben wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation), jedoch war die Gesamtanzahl der IRR aufgrund der insgesamt größeren Zahl an Infusionen beim 2 x 300-mg-Schema höher. Um die Gesamtanzahl von Infusionen (sowie die gleichzeitige Gabe von prophylaktischem Methylprednisolon und einem Antihistaminikum) und der IRR zu reduzieren, wird empfohlen, Ocrelizumab nach der Initialdosis als Einmalinfusion von 600 mg anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (3).

Vergleichstherapie

In ORATORIO erhielten die Patienten im Vergleichsarm BSC. Die Verblindung von Ocrelizumab erfolgte durch die Gabe von Placebo i.v. mit identischem Infusionsschema.

Die vom G-BA benannte ZVT BSC wurde adäquat in der Studie durch Festlegungen im Protokoll umgesetzt. Die Patienten erhielten nach Maßgabe des Prüfarztes individuell die für die symptomatische Therapie angezeigten medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen, die bei Bedarf im Studienverlauf angepasst werden konnten. Die Dokumentation der Begleitmedikation im Studienbericht zeigt, dass für die MS-typischen Leitsymptome Fatigue, Blasenfunktionsstörung, Spastik, Ataxie und Tremor, sexuelle Dysfunktion, Depression, Verdauungsstörung und Schmerz eine der Leitlinie entsprechende Therapie gewährleistet wurde und die BSC-Versorgung in beiden Studienarmen vergleichbar war (1).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt von ORATORIO ist das Fortschreiten der Behinderung (CDP). Sekundäre Endpunkte sind Fatigue, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studiendesign

ORATORIO ist eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Phase III-Studie mit einer Studiendauer von mindestens 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 Fällen einer bestätigten Behinderungsprogression. Im Anschluss wird die Studie als Open Label Extension-Studie fortgeführt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Studienarme mit Ocrelizumab bzw. BSC.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der in der Dossiervorlage genannten Kriterien Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere dargestellt. Zur Überprüfung der Plausibilität einer Übertragbarkeit wurden die entsprechenden Patientencharakteristika der Studie mit für den deutschen Versorgungskontext verfügbaren Registerdaten aller PPMS-Patienten verglichen. Eine Analyse für das Anwendungsgebiet frühe PPMS liegt nicht vor. Der Vergleich von Studien- mit den Registerdaten zeigt, dass die Studienpopulation zu Studienbeginn im Hinblick auf die demografischen Merkmale Alter und EDSS-Wert von der Registerpopulation zum Erhebungszeitpunkt abweicht. Die Patienten in ORATORIO sind jünger und haben eine geringere Behinderungsprogression. Dies liegt primär am Erhebungszeitpunkt ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes der Diagnose, zeigt jedoch, dass es sich bei der Studienpopulation gemäß Anwendungsgebiet um Patienten mit früher PPMS handelt und damit eine Übertragbarkeit angenommen werden kann (1, 52).

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 4-14: 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			
ORATORIO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ORATORIO ist eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystems adäquat durchgeführt. Die Patienten, behandelnde Personen und Endpunkterheber waren verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Ocrelizumab

Studie	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit	Mortalität
	Fortschreiten der Behinderung	Fatigue	Gesundheitszustand			
ORATORIO	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 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 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Fortschreiten der Behinderung

Studie	Operationalisierung
ORATORIO WA25046	<p>Der Endpunkt Fortschreiten der Behinderung basiert auf einer 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 (mit 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 (ohne Imputation) ○ Zeit bis CDP-12 (mit Imputation) ○ Anteil mit CDP-24 (mit Imputation) ○ Anteil mit CDP-24 (ohne 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 <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 ≤ 5.5 und von $\geq 0,5$ bei einem Ausgangswert von über 5,5 (53). 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. Beim T25-FW und beim 9-HPT haben die Ergebnisse die Einheit Sekunden, 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 (54). 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 (55).</p> <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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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. Aus der Gesamtstudienpopulation wird für die EDSS-basierten Analysen ein Patient aus dem Ocrelizumab-Arm ausgeschlossen, da für diesen Patienten keine EDSS-Messung zu Baseline durchgeführt wurde und damit ein Einschlusskriterium nicht erfüllt war (N (Ocrelizumab) = 487; N (BSC) = 244). Bei TTE-Analysen werden Patienten ohne neu dokumentierte Behinderungsprogression oder ohne Bestätigung einer neu aufgetretenen Behinderungsprogression zum Studienende zensiert. Zusätzlich werden die Patienten zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert, für die keine neue Behinderungsprogression dokumentiert wurde und die aus der Studie ausgeschieden sind. Um konsistent mit dem Vorgehen im Studienbericht zu sein, wird bei Patienten mit neu dokumentierter Behinderungsprogression, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung der EDSS-Behinderungsprogression vorliegt, am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert. Diese Form der Imputation ist bei Patienten mit PPMS vertretbar, da aufgrund des progredienten Verlaufs der PPMS keine Rückbildung einer Behinderungsprogression zu erwarten ist. In einer weiteren Analyse werden diese Patienten am Tag des Behandlungsabbruchs zensiert (siehe 4.2.5.2 und 4.2.5.4). Analog wurde bei der Analyse von Anteilen bei Patienten mit neu dokumentierter EDSS-Behinderungsprogression, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie keine Bestätigung der Behinderungsprogression vorlag, am Tag des Behandlungsabbruchs eine bestätigte EDSS-Behinderungsprogression imputiert. In einer weiteren Analyse werden diese Patienten am Tag des Behandlungsabbruchs 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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fortschreiten der Behinderung (EDSS) in RCT mit Ocrelizumab gemessen als Zeit bis CDP24

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORATORIO	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 „Zeit bis CDP-24“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei der Erhebung waren sowohl Patient als auch EDSS-Erheber gegenüber der Behandlung verblindet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungs-

potenzial beeinflussende Faktoren. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial 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 (mit Imputation)

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
			BSC	Ocrelizumab		
Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)	87/244 (35,7)	144/487 (29,6)	NE [NE; NE] 19,4 [14,1; 24,9]	NE [NE; NE] 24,9 [22,0; 30,4]	0,75 [0,58; 0,98]	0,0365

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable. **Quelle:** (56)

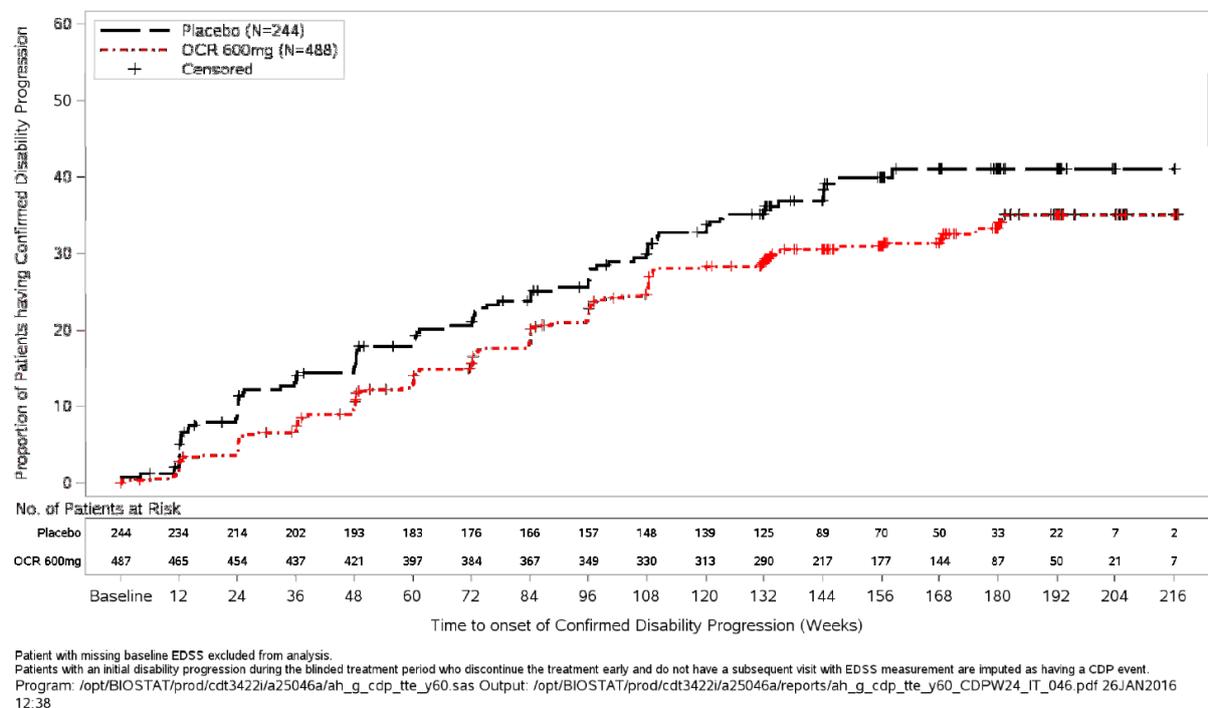


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis CDP-24 (mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab

Ocrelizumab hat in der Hauptanalyse „Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)“ einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit BSC. Ocrelizumab reduziert das Risiko einer Behinderungsprogression um 25 % (HR: 0,75 [0,58; 0,98]; p-Wert = 0,0365). Dieser Vorteil ist bei Betrachtung der Grunderkrankung mit chronisch progredientem Verlauf klinisch relevant, da jegliche Verzögerung einer Einschränkung der Beweglichkeit und/oder Kognition für den betroffenen Patienten relevant ist. Die EDSS-Baselinewerte der beiden Arme sind vergleichbar. Der Mittelwert \pm SD im BSC-Arm ist $4,73 \pm 1,17$ im Vergleich mit $4,74 \pm 1,18$ im Ocrelizumab-Arm (1). Das Ergebnis der Hauptanalyse wird durch die Ergebnisse der Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigt bzw. unterstützt (siehe Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-21)

Ocrelizumab ist damit das erste Medikament zur Behandlung der MS, das bei Patienten mit früher PPMS die Behinderungsprogression verzögert.

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen*EDSS-basierte Analysen*

Tabelle 4-19: Ergebnisse der TTE-Analyse für EDSS-basierte Behinderungsprogression aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
	BSC	Ocrelizumab	BSC	Ocrelizumab		
Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)	71/244 (29,1)	128/487 (26,3)	NE [NE; NE] 23,0 [16,8; 33,1]	NE [NE; NE] 25,1 [22,2; 38,8]	0,82 [0,62; 1,10]	0,1884
Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)	96/244 (39,3)	160/487 (32,9)	NE [33,6; NE] 17,3 [13,8; 24,8]	NE [NE; NE] 22,1 [19,3; 25,0]	0,76 [0,59; 0,98]	0,0321

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CDP: Confirmed Disability Progression; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable; OR: Odds Ratio
Quelle: (56)

Das Ergebnis der Analyse „Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)“ unterstützt das Ergebnis der Hauptanalyse. Der Effektschätzer weist auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab gegenüber BSC hin. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Das Ergebnis des primären Studienendpunktes von ORATORIO „Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)“ bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit BSC.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für EDSS-basierte Behinderungsprogression aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit CDP-24 (mit Imputation)	74/213 (34,7)	129/441 (29,3)	-0,06 [-0,13; 0,02]	0,78 (0,55; 1,10)	0,85 [0,67; 1,07]	0,1623
Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation)	64/203 (31,5)	115/430 (26,7)	-0,05 [-0,12; 0,03]	0,80 [0,55; 1,15]	0,85 [0,66; 1,10]	0,2175

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CDP: Confirmed Disability Progression; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC. **Quelle:** (56)

Die Ergebnisse der Analysen „Anteil mit CDP-24 (mit Imputation)“ und „Anteil mit CDP-24 (ohne Imputation)“ unterstützen das Ergebnis der Hauptanalyse. Die Effektschätzer weisen auf einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab gegenüber BSC hin. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.

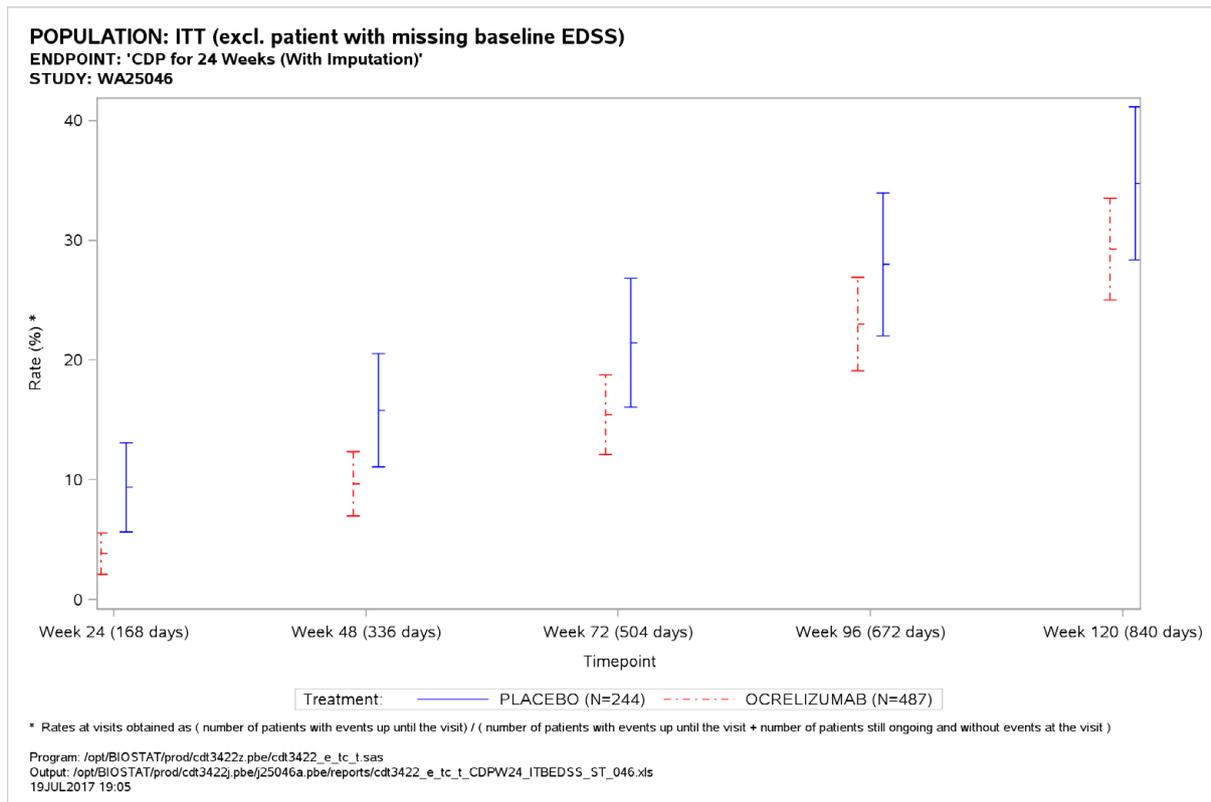


Abbildung 3 Anteile CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf (56)

Die Darstellung der „Anteile CDP-24 (mit Imputation) im Zeitverlauf“ zeigt, dass der Krankheitsverlauf bereits ab Woche 24 durch die Gabe von Ocrelizumab positiv beeinflusst wird. Dieser positive Effekt bestätigt sich numerisch im weiteren Zeitverlauf.

MSFC-basierte Analysen (ohne Imputation)

Tabelle 4-21 Ergebnisse für MSFC-basierte Behinderungsprogression aus RCT mit Ocrelizumab

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI] erstes Quartil in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert
			BSC	Ocrelizumab		
Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression	80/244 (32,8)	173/488 (35,5)	NE [NE; NE] 16,6 [11,1; 22,1]	NE [NE; NE] 11,1 [8,3; 16,6]	1,06 [0,81; 1,38]	0,6723
Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression	101/244 (41,4)	185/488 (37,9)	NE [27,6; NE] 13,8 [11,1; 19,4]	NE [NE; NE] 16,6 [13,8; 19,4]	0,85 [0,66; 1,08]	0,1843
Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression	44/244 (18,0)	57/488 (11,7)	NE [NE; NE] NE [30,5; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,59 [0,40; 0,87]	0,0073
Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression	15/244 (6,1)	28/488 (5,7)	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE [NE; NE]	0,90 [0,48; 1,69]	0,7474

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; KI: Konfidenzintervall; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; T25-FW: Timed 25-Foot Walk.

Quelle: (56)

Bei der Bewertung der MSFC-Ergebnisse ist zu beachten, dass die klinische Aussagekraft des MSFC-Z-Scores unklar ist. Deshalb wird vorgeschlagen, die Ergebnisse der MSFC-Komponenten zur Beurteilung der Behinderungsprogression zu verwenden (55). Das Ergebnis der Zusammenfassung der MSFC-Komponenten „Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression“ ist statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der einzelnen MSFC-Komponenten bestätigen bzw. unterstützen das Ergebnis der Hauptanalyse. Das Ergebnis der Analyse „Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression“ zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Ocrelizumab im Vergleich mit BSC. Die Ergebnisse der Analysen „Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression“ und „Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression“ sind statistisch nicht signifikant, die Effektschätzer weisen jedoch auf eine Überlegenheit von Ocrelizumab im Vergleich mit BSC hin. Die Baseline-Werte der MSFC-Komponenten und des MSFC-24-Z-Score sind in den beiden Studienarmen vergleichbar (1). Die Einzelkomponenten des MSFC sind gleichgerichtet zum Ergebnis der Hauptanalyse und zeigen innerhalb des Beobachtungszeitraums einen Vorteil für Ocrelizumab.

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.

Es liegt nur eine Studie vor.

Die Ergebnisse sind auf den Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Dies gilt für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.2 Fatigue

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Fatigue

Studie	Operationalisierung
ORATORIO	<p>Der Endpunkt Fatigue basiert auf einer Hauptanalyse und fünf Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>Hauptanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation) (Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)) <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anteil Patienten mit einer MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation) (Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)) · Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation) (Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne 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: Der MFIS ist ein 21-teiliger patientenberichteter Fatiguefragebogen. Er ist eine modifizierte Version der Fatigue Impact Scale (57, 58) und Teil des Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (20, 59). 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. Ein Wert von ≥ 38 spiegelt eine klinisch bedeutsame Fatigue wider. Die 21 Items können in die kognitiven (10 Items), physischen (9 Items) und psychosozialen (2 Items) Subskalen unterteilt werden (60). Entzündungen im ZNS und Neurodegeneration sind vermutlich eine der Ursachen der MS-bedingten Fatigue (61). Nach Learmonth et al. 2013 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung ab 20,2 Punkten vor (12). Veränderungen vom Ausgangswert in den Subskalen wurden mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen von Baseline zur Woche 120 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 (22).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der MFIS wurde zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 120 erhoben.</p> <p>Imputation und Zensierung: Die Betrachtung der Hauptanalyse „Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)“ erfolgt auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation: fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Um konsistent innerhalb der Endpunkterhebung zu sein, erfolgt auch die Betrachtung der Sensitivitätsanalyse „Anteil Patienten mit einer MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)“ auf Basis einer Nonresponder-Imputation. Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip ohne diejenigen Patienten, für die kein Wert zu Studienbeginn vorliegt (N (Ocrelizumab) = 425). In der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)“ werden keine Werte imputiert. Das heißt, die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT Prinzip mit Patienten, für die Werte zu Studienbeginn und Woche 120 vorliegen (N (BSC) = 127; N (Ocrelizumab) = 281).</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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fatigue (MFIS) in RCT mit Ocrelizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORATORIO	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde mit allen randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein zwischen den Behandlungsarmen ein unterschiedlicher Imputationsanteil. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung

Die Rücklaufquote ist zu dem Zeitpunkt Woche 120 jeweils 79 %.

Tabelle 4-24: Anteil der Patienten mit Bewertung für Fatigue (MFIS) in RCT mit Ocrelizumab

Zeitpunkt	BSC			Ocrelizumab		
	N ^a	Rücklauf-quote MFIS ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 120 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklauf-quote MFIS ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 120 ^b n/N (%)
Studienbeginn	244	215/244 (88 %)	127/174 (73 %)	488	425/488 (87 %)	281/402 (70 %)
Woche 120	174	138/174 (79 %)		402	316/402 (79 %)	

Abkürzungen: MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Tabelle Patient Disposition, CSR WA25046 ORATORIO Seite 1010 (1); b) (36) ANCOVA.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung in Fatigue (MFIS) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR* [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)	9/215 (4,2)	19/425 (4,5)	0,01 [-0,03; 0,05]	1,07 [0,47; 2,41]	1,06 [0,49; 2,30]	0,8819
Sensitivitäts-/ergänzende Analysen						
Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)	5/215 (2,3)	33/425 (7,8)	0,05 [0,01; 0,08]	3,59 [1,38; 9,35]	3,38 [1,34; 8,53] 0,30* [0,12; 0,75]	0,0098
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; rRR: reverses Relatives Risiko; *Aufgrund der Verbesserung der Symptomatik wird in der Verbesserung zusätzlich das reversierte relative Risiko (rRR) dargestellt Quelle: (36)						

Ocrelizumab hat bei der Hauptanalyse „Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)“ keinen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit BSC. Die MFIS-Baselinewerte der beiden Arme unterscheiden sich nicht. Der Mittelwert \pm SD im BSC-Arm ist $42,20 \pm 16,61$ im Vergleich zu $41,36 \pm 17,53$ im Ocrelizumab-Arm (36).

Ocrelizumab hat in der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Anteil mit MFIS-Verbesserung“ einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BSC.

Während im Ocrelizumab-Arm bei 7,8 % der Patienten eine Verbesserung auftrat, war dies im BSC-Arm bei 2,3 % der Fall. Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung einer bestehenden Fatigue um 70 % (rRR: 0,30 [0,12; 0,75]; p-Wert = 0,0098).

Ocrelizumab hat in der Veränderung der MFIS-Subskalen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BSC (siehe Tabelle 4-27) (36). Der positive Effekt von Ocrelizumab auf die Fatigue zeigt sich auch bei der Verträglichkeit. In der Analyse des unerwünschten Ereignisses Fatigue liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab vor (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.5).

Ocrelizumab ist damit das erste krankheitsmodifizierende MS-Medikament, das Fatigue statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert.

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung in Fatigue (MFIS) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)	9/127 (7,1)	19/281 (6,8)	0,01 [-0,05; 0,07]	0,98 [0,43; 2,23]	0,97 [0,45; 2,09]	0,9481

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; rRR: reverses Relatives Risiko; **Quelle:** (36)

Ocrelizumab zeigt bei der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, ohne Imputation)“ einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung in Fatigue aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	BSC		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert-differenz (SE)	Mittelwert-differenz (SE) Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Veränderung kognitive MFIS-Subskala	15,07 (8,99)	1,80 (0,67)	14,55 (9,54)	0,10 (0,49)	-1,69 (0,71) [-3,09; -0,30] -3,05 [-3,35; -2,76]	0,0177
Veränderung physische MFIS-Subskala	22,76 (8,28)	0,72 (0,65)	22,54 (8,48)	-1,12 (0,48)	-1,83 (0,68) [-3,18; -0,49] -3,39 [-3,71; -3,08]	0,0077
Veränderung psychosoziale MFIS-Subskala	4,37 (2,13)	0,38 (0,18)	4,27 (2,24)	-0,04 (0,13)	-0,41 (0,19) [-0,79; -0,04] -2,78 [-3,06; -2,49]	0,0321

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; SE: Standardfehler (Standard Error); **Quelle:** (36)

Ocrelizumab hat in der Veränderung vom Ausgangswert der MFIS-Skala einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BSC (36). Diese Verbesserung im MFIS wird in jeder Subskala (kognitiv, physisch und psychosozial) bestätigt.

Zusammenfassend ist Ocrelizumab das erste krankheitsmodifizierende MS-Medikament, das Fatigue relevant verbessert.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitszustand

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
ORATORIO	<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, mit Imputation) (Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)) <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen</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)) · Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, mit Imputation) (Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, mit Imputation)) <p>Instrument und klinische Relevanz: Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer patientenberichteter Lebensqualitätsfragebogen (26). Teil des EQ-5D ist die visuelle Analogskala (VAS). Sie umfasst den Wertebereich von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Nach Pickard et al. 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung zwischen 7 und 10 mm vor (27). Basis der Hauptanalyse ist die Verschlechterung um 10 mm. Die Robustheit der Ergebnisse wird mithilfe von Sensitivitätsanalysen mit Verschlechterung um 7 mm (siehe Abschnitt 4.2.5.4) gezeigt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der EQ-5D wird zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 120 erhoben.</p> <p>Imputation: Die Betrachtung der Hauptanalyse „Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)“ erfolgt auf Basis einer konservativen Nonresponder-Imputation: fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Die Analysepopulation umfasst somit die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip ohne diejenigen Patienten, für die kein Wert zu Studienbeginn vorliegt (N (Ocrelizumab) = 426). In der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)“ werden keine Werte imputiert. Das heißt, die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT Prinzip mit Patienten, für die Werte zu Studienbeginn und Woche 120 vorliegen (N (BSC) = 128; N (Ocrelizumab) = 284).</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 4-29: 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
ORATORIO	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde mit allen randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein zwischen den Behandlungsmethoden unterschiedlicher Imputationsanteil. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung

Die Rücklaufquote ist für den Zeitpunkt Woche 120 jeweils 79 %.

Tabelle 4-30: Anteil der Patienten mit Bewertung für Gesundheitszustand

Zeitpunkt	BSC			OCR		
	N ^a	Rücklaufquote EQ-5D ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 120 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklaufquote EQ-5D ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 120 ^b n/N (%)
Studienbeginn	244	220/244 (90 %)	128/174 (74 %)	488	426/488 (87 %)	284/402 (71 %)
Woche 120	174	138/174 (79 %)		402	318/402 (79 %)	

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Tabelle Patient Disposition, CSR WA25046 ORATORIO Seite 1010 (1); b) (37)

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)	55/220 (25,0)	90/426 (21,1)	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,79 [0,54; 1,17]	0,84 [0,63; 1,12]	0,2385
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio;; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; Quelle: (37)						

Ocrelizumab zeigt bei der Hauptanalyse „Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)“ einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Gesundheitszustands. Die Ergebnisse der Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen bestätigen diesen positiven Trend. Die EQ-5D-Baselinewerte der beiden Arme unterscheiden sich nicht. Der Mittelwert \pm SD im BSC-Arm ist $60,15 \pm 18,92$ im Vergleich mit $59,34 \pm 19,61$ im Ocrelizumab-Arm (37).

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)	55/128 (43,0)	90/284 (31,7)	-0,11 [-0,21; -0,01]	0,61 [0,40; 0,95]	0,74 [0,57; 0,96]	0,0249
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio;; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; Quelle: (37)						

Ocrelizumab hat in der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, ohne Imputation)“ einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BSC. Dieses Ergebnis stützt den positiven Effekt von Ocrelizumab auf den Gesundheitszustand.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, mit Imputation)	63/220 (28,6)	102/426 (23,9)	-0,05 [-0,12; 0,02]	0,78 [0,54; 1,13]	0,83 [0,64; 1,09]	0,1789
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC Quelle: (37)						

Die Sensitivitäts-/ergänzende Analyse „Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Progression (7 mm, mit Imputation)“ zeigt einen positiven Trend für die Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Gesundheitszustands. Dieses Ergebnis stützt den positiven Effekt von Ocrelizumab auf den Gesundheitszustand.

4.3.1.3.1.4 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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ORATORIO	<p>Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf zwei Hauptanalysen und zwölf Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen.</p> <p>Hauptanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) · Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) <p>Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) · Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation) · Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, mit Imputation) · Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, mit Imputation) · Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-Komponenten (Veränderung SF-36 Vitalität etc.) <p>Instrument und klinische Relevanz: Der SF-36v2 ist ein häufig genutzter, valider, krankheitsübergreifender und damit generischer patientenberichteter Lebensqualitätsfragebogen. 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, allgemeine Gesundheitswahrnehmung besteht, setzt sich die mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden zusammen. Die Berechnung der Werte folgt dem SF-36v2 3rd Edition Handbuch: a) der Dimensionswert wird mit einen spezifischen Koeffizienten multipliziert, b) zu einem Skalenrohwert addiert und c) der Skalenrohwerths in einen 0 – 100 Wert transformiert (32). Die Version 2.0 des SF-36 wurde durch Morfeld et al. im deutschen Versorgungskontext validiert (62). Der Schwellenwert von 5 Punkten wird vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (33, 34). Die Robustheit der Ergebnisse wird mit Sensitivitätsanalysen durch ein alternatives Responderkriterien 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 (32). 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 (22).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der SF-36 wird zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 120 erhoben.</p> <p>Imputation: Die Betrachtung der Hauptanalyse „Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ erfolgt auf Basis einer konservativen Non-Responder-Imputation: Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als keine Veränderung zum Ausgangswert gewertet. Die Analysepopulation umfasst Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip ohne diejenigen Patienten, für die kein Wert zu Studienbeginn vorliegt (N (Ocrelizumab) = 437; N (BSC) = 220). Die Sensitivitäts-/ergänzende Analyse „Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ betrachtet die Ergebnisse ohne Imputation, d. h. Ausschluss aus der Analyse, falls kein Wert zu Woche 120 vorhanden ist (N (Ocrelizumab) = 292; N (BSC) = 128).</p> <p>Veränderungen vom Ausgangswert in den SF-36-Komponenten wurden mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) als Veränderungen von Baseline zur Woche 120 analysiert.</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 4-35: 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
ORATORIO	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde mit allen randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich zwischen den Behandlungsarmen ein unterschiedlicher Imputationsanteil. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung

Die Rücklaufquote ist für den Zeitpunkt Woche 120 für beide Therapiearme jeweils 79 %.

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

Zeitpunkt	BSC			OCR		
	N ^a	Rücklauf-quote SF-36 ^b n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und Woche 120 ^b n/N (%)	N ^a	Rücklauf-quote SF-36 n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und Woche 120 ^b n/N (%)
Studienbeginn	244	220/244 (90 %)	128/174 (74 %)	488	437/488 (90 %)	292/402 (73 %)
Woche 120	174	138/174 (79 %)		402	319/402 (79 %)	

Abkürzungen: SF-36 Short Form 36; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnissen ; N: Patienten in Studie; **Quelle:** a) Tabelle Patient Disposition, CSR WA25046 ORATORIO Seite 1010 (1); b) (38)

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 mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) und Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation) aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	43/220 (19,5)	74/437 (16,9)	-0,02 [-0,09; 0,04]	0,84 [0,55; 1,27]	0,86 [0,62; 1,21]	0,3968
Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	45/220 (20,5)	69/437 (15,8)	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,73 [0,48; 1,11]	0,77 [0,55; 1,08]	0,1348

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; SF-36: Short Form-36
Quelle: (38)

Ocrelizumab zeigt bei den Hauptanalysen „Anteil mit SF-36-PCS/MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend zu einem positiven Behandlungseffekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Baseline-Werte des SF-36 der beiden Arme unterscheiden sich nicht. Der Mittelwert \pm SD im SF-36-PCS ist $35,59 \pm 8,81$ im BSC-Arm im Vergleich mit $35,75 \pm 9,49$ im Ocrelizumab-Arm. Der Mittelwert \pm SD im SF-36-MCS im BSC-Arm ist $42,34 \pm 11,55$ im Vergleich mit $43,05 \pm 12,59$ im Ocrelizumab-Arm (38).

In den meisten durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen (12/14) sieht man den positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ocrelizumab beeinflusst positiv die Progression der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Verschlechterung im SF-36 aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)	43/128 (33,6)	74/292 (25,3)	-0,07 [-0,17; 0,02]	0,68 [0,43; 1,07]	0,76 [0,56; 1,04]	0,0877
Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)	45/128 (35,2)	69/292 (23,6)	-0,12 [-0,21; -0,02]	0,57 [0,36; 0,89]	0,67 [0,49; 0,91]	0,0114
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (3,4 Punkte, mit Imputation)	50/220 (22,7)	104/437 (23,8)	0,01 [-0,05; 0,08]	1,06 [0,72; 1,55]	1,04 [0,77; 1,40]	0,8050
Anteil mit SF-36-MCS-Progression (4,6 Punkte, mit Imputation)	47/220 (21,4)	72/437 (16,5)	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,73 [0,48; 1,09]	0,77 [0,55; 1,07]	0,1198

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; Keine Imputation: Ausschluss aus der Analyse falls kein Wert zu Woche 120 vorhanden ist; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; SF-36: Short Form-36
Quelle: (38)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung vom Ausgangswert in den SF-36-Komponenten aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	BSC		Ocrelizumab		Statistische Analysen	
	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz (SE)	Mittelwertdifferenz (SE) [95 % KI] Hedges g [95 % KI]	p-Wert
Veränderung SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	39,45 (23,74)	-2,03 (2,12)	40,34 (25,07)	-2,44 (1,55)	-0,41 (2,22) [-4,77; 3,96]	0,8549
Veränderung SF-36 Körperliche Rollenfunktion	39,29 (27,56)	-3,63 (2,38)	40,36 (28,69)	-0,69 (1,74)	2,94 (2,50) [-1,97; 7,86]	0,2396
Veränderung SF-36 Körperliche Schmerzen	59,25 (28,75)	-3,46 (2,11)	58,50 (27,73)	4,31 (1,54)	7,77 (2,21) [3,42; 12,12] 4,48 [4,11; 4,84]	0,0005
Veränderung SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	45,10 (19,61)	-2,87 (1,58)	46,42 (19,94)	-0,62 (1,15)	2,25 (1,66) [-1,01; 5,52]	0,1757
Veränderung SF-36 Vitalität	40,97 (18,76)	-2,50 (1,69)	41,49 (20,16)	2,18 (1,24)	4,68 (1,78) [1,18; 8,18] 3,36 [3,05; 3,66]	0,0089
Veränderung SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit	56,65 (25,32)	-5,60 (2,34)	59,35 (26,52)	2,23 (1,70)	7,83 (2,45) [3,02; 12,65] 4,08 [3,73; 4,42]	0,0015
Veränderung SF-36 Emotionale Rollenfunktion	59,09 (30,20)	-4,94 (2,66)	61,23 (30,94)	0,13 (1,95)	5,07 (2,80) [-0,44; 10,58]	0,0714
Veränderung SF-36 Psychisches Wohlbefinden	61,57 (18,97)	-2,21 (1,53)	61,65 (20,96)	3,06 (1,12)	5,27 (1,61) [2,09; 8,44] 4,18 [3,83; 4,53]	0,0012

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; **Quelle:** (38)

Ocrelizumab hat in der Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse „Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, ohne Imputation)“ einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BSC. Während sich im BSC-Arm 35,2 % der Patienten verschlechterten, zeigt sich dies für 23,6 % im Ocrelizumab-Arm. Ocrelizumab reduziert die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der mentalen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 33 % (RR: 0,67 [0,49; 0,91]; p-Wert = 0,0114).

Ocrelizumab verbessert in nahezu allen Domänen in den Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen „Veränderung in den SF-36-Domänen“ die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Unter BSC zeigt sich in sämtlichen Domänen eine Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In 12 von 14 durchgeführten Analysen (Haupt- und Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen) zeigt sich mindestens ein positiver Behandlungseffekt und bei fünf Analysen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Ocrelizumab im Vergleich mit BSC.

Während die klinische Relevanz durch die Responderanalyse schon gegeben ist, zeigt sich der klinisch relevante Vorteil von Ocrelizumab durch Hedges g-Betrachtung in den SF-36-Komponenten „Körperliche Schmerzen“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefinden“.

Ocrelizumab hat einen deutlich positiven Behandlungseffekt auf die Progression der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
ORATORIO	<p>Beschreibung: generelle Verträglichkeit</p> <p>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) 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 (Electronic Case Report Form) 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 (National Cancer Institute - 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>Patienten mit UE \geq Grad 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5: UE wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 des NCI in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> <p>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE): 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> <p>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE: 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>Beschreibung: ausgewählte UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events) 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. • UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme sowie mit

Studie	Operationalisierung																						
	<p>statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen der Zulassungsstudie ORATORIO 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 und Details zur Operationalisierung ausgewählter UE gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ)) beschrieben.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ausgewählte UE</th> <th>Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)</td> </tr> <tr> <td>Infusionsbedingte Reaktionen</td> <td>PT: Infusion Related Reaction</td> </tr> <tr> <td>Infektionen</td> <td>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>Schwerwiegende Infektionen</td> <td>Infektionen (s.o.), die als schwerwiegend klassifiziert wurden sowie nicht-schwerwiegende Infektionen, die mit einer intravenösen anti-infektiven Therapie behandelt wurden</td> </tr> <tr> <td>Malignome und Prä-Malignome</td> <td>SMQ: Malignant tumours (narrow) SMQ: Pre-malignant disorders</td> </tr> <tr> <td colspan="2">UE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$</td> </tr> <tr> <td>Infektionen der oberen Atemwege</td> <td>PT: Upper Respiratory Tract Infections</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>PT: Depression</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>PT: Fatigue</td> </tr> <tr> <td>Hämatom</td> <td>PT: Contusion</td> </tr> </tbody> </table> <p>Um ein komparatives Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab im Vergleich mit BSC zu erstellen, wurden für die oben beschriebenen Verträglichkeitsanalysen die Inzidenzen aus der kontrollierten (verblindeten) Behandlungsphase der Studie ORATORIO herangezogen. UE, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation vorlagen und sich während des Studienverlaufs verschlechterten, wurden der ersten Behandlungsdosis zugeordnet.</p> <p>Analysepopulation: Die Analyse-Population ist die Safety-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Ocrelizumab oder BSC unabhängig ihrer Randomisierung erhielten. Die Patienten wurden in den Ocrelizumab- bzw. BSC-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=486, BSC: N=239) wurden aus der ITT-Population (Ocrelizumab: N=488, BSC: N=244) zwei Patienten im Ocrelizumab-Arm und fünf Patient im BSC-Arm ausgeschlossen, weil sie keine Dosis der Studienmedikation bzw. der verblindeten Intervention erhalten haben.</p>	Ausgewählte UE	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse	UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)		Infusionsbedingte Reaktionen	PT: Infusion Related Reaction	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 intravenösen anti-infektiven Therapie behandelt wurden	Malignome und Prä-Malignome	SMQ: Malignant tumours (narrow) SMQ: Pre-malignant disorders	UE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$		Infektionen der oberen Atemwege	PT: Upper Respiratory Tract Infections	Depression	PT: Depression	Fatigue	PT: Fatigue	Hämatom	PT: Contusion
Ausgewählte UE	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse																						
UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events)																							
Infusionsbedingte Reaktionen	PT: Infusion Related Reaction																						
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 intravenösen anti-infektiven Therapie behandelt wurden																						
Malignome und Prä-Malignome	SMQ: Malignant tumours (narrow) SMQ: Pre-malignant disorders																						
UE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$																							
Infektionen der oberen Atemwege	PT: Upper Respiratory Tract Infections																						
Depression	PT: Depression																						
Fatigue	PT: Fatigue																						
Hämatom	PT: Contusion																						

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 4-41: 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
ORATORIO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher 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.

Generelle Verträglichkeit

Im Folgenden werden alle in der Zulassungsstudie ORATORIO aufgetretenen UE wie in der Operationalisierung beschrieben dargestellt. Der Vergleich der Verträglichkeit wird zwischen Ocrelizumab und BSC durchgeführt. Die Studie war verblindet für Prüfarzt und Patient. Die Patienten im BSC-Arm erhielten Placebo i.v. Somit ist der BSC-Arm ein nicht aktiv kontrollierter Vergleichsarm. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit sind auf Basis dieses Vergleichs (Wirkstoff im Vergleich mit Placebo) zu bewerten.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit UE	215/239 (90,0)	462/486 (95,1)	0,05 [0,01; 0,09]	2,15 [1,19; 3,87]	1,06 [1,01; 1,11] 0,95* [0,90; 0,99]	0,0213
Patienten mit UE Grad ≥ 3	59/239 (24,7)	107/486 (22,0)	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,86 [0,60; 1,24]	0,89 [0,68; 1,18]	0,4190
Patienten mit UE Grad 3	54/239 (22,6)	85/486 (17,5)	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,73 [0,50; 1,07]	0,77 [0,57; 1,05]	0,0986
Patienten mit UE Grad 4	4/239 (1,7)	18/486 (3,7)	0,02 [0,00; 0,04]	2,26 [0,76; 6,75]	2,21 [0,76; 6,47]	0,1465
Patienten mit UE Grad 5	1/239 (0,4)	4/486 (0,8)	0,00 [-0,01; 0,02]	1,98 [0,22; 17,77]	1,97 [0,22; 17,50]	0,5441
Patienten mit SUE	53/239 (22,2)	99/486 (20,4)	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,90 [0,62; 1,31]	0,92 [0,68; 1,23]	0,5732
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	8/239 (3,3)	20/486 (4,1)	0,01 [-0,02; 0,04]	1,24 [0,54; 2,86]	1,23 [0,55; 2,75]	0,6151

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 BSC; UE: Unerwünschtes Ereignis; rRR: reversiertes relatives Risiko
Quelle: (63)

Während des Studienverlaufs trat in beiden Studienarmen bei ≥ 90 % der Patienten mindestens ein UE auf. Im Ocrelizumab-Arm lag die Inzidenz mit 95,1 % statistisch signifikant höher als im BSC-Arm mit 90,0 %. Ein erhöhtes Risikoprofil von Ocrelizumab lässt sich aufgrund der geringen Effektstärke (rRR: 0,95; 95 % KI: [0,90; 0,99]; p= 0,0213) nicht ableiten.

Die meisten UE waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2) (Ocrelizumab: 94,8 % im Vergleich mit BSC: 94,3 %) (63). UE Grad ≥ 3 traten im Ocrelizumab-Arm bei 22,0 % und im BSC-Arm bei 24,7 % der Patienten auf. Ein statistischer Unterschied bestand insbesondere auch bei den UE ≥ 3 nicht. Grad 4 UE waren mit 3,7 % im Ocrelizumab-Arm und 1,7 % im BSC-Arm selten und statistisch nicht unterschiedlich.

Der überwiegende Anteil aller Grad 3 Ereignisse war im Verlauf der Studie abklingend bzw. reversibel (Ocrelizumab: 91,2 % im Vergleich mit BSC: 87,5 %) (63). Fast alle Grad 4 Ereignisse im Ocrelizumab-Arm (20/21) sowie 75 % (3/4) der Grad 4 UE im BSC-Arm, die in der kontrollierten Studienphase aufgetreten sind, waren im Studienverlauf reversibel und gut behandelbar (63). Bei einem Patienten im Ocrelizumab-Arm wurde im Studienverlauf eine Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) diagnostiziert. Aufgrund des pathophysiologischen Verlaufs dieser Erkrankung (lebensbedrohlich und invalidisierend) wurde dieses UE dem Schweregrad 4 zugeordnet. Der Auslöser der ALS ist multifaktoriell und wird als unabhängig von der Medikation eingestuft (1).

Insgesamt wurden die meisten Grad ≥ 3 UE in den Systemorganklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ocrelizumab-Arm: 5,6 % im Vergleich mit BSC-Arm 7,5 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Ocrelizumab-Arm 4,5 % im Vergleich mit BSC-Arm: 5,0 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Ocrelizumab-Arm: 3,3 % im Vergleich mit BSC-Arm: 5,4 %) beobachtet (63).

Im Verlauf der Zulassungsstudie wurde bei insgesamt fünf Patienten ein UE Grad 5 dokumentiert. Im Ocrelizumab-Arm war die Inzidenz 0,8 % (4/486) und im BSC-Arm 0,4 % (1/239). Hieraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (63).

Im Ocrelizumab-Arm beinhalteten die UE Grad 5 je eine Lungenembolie, Pneumonie, Aspirationspneumonie und ein metastasiertes Pankreaskarzinom. Im BSC-Arm wurde ein Verkehrsunfall als Grad 5 UE dokumentiert. Keines der Grad 5 UE wurde vom Studienarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (1).

SUE traten in der Studienpopulation mit einer Inzidenz von 20,4 % im Ocrelizumab-Arm und 22,2 % im BSC-Arm auf. Zwischen beiden Studienarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die überwiegende Mehrzahl der SUE war behandelbar und im Verlauf der Studie abgeklungen bzw. reversibel (Ocrelizumab: 90,2 %, BSC: 90,9 %) (63).

Die meisten SUE wurden in den Kategorien Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert (Ocrelizumab: 6,2 % im Vergleich mit BSC: 5,9 %). Als SUE bei ≥ 1 % der Patienten traten Lungenentzündungen, Harnwegsinfektionen, infusionsbedingte Reaktionen und Urosepsis auf (1).

Behandlungsabbrüche wegen UE wurden im Ocrelizumab-Arm bei 4,1 % der Patienten dokumentiert. Im BSC-Arm lag die Therapieabbruchrate aufgrund von UE bei 3,3 %. Zwischen beiden Studienarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die meisten UE, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden in der Kategorie Neoplasien (einschl. Zysten und Polypen) (Ocrelizumab: 1,4 % im Vergleich mit BSC: 0,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ocrelizumab: 0,8 % im Vergleich mit BSC: 1,3 %) sowie Erkrankungen des Nervensystems (Ocrelizumab: 0,4 % im Vergleich mit BSC: 0,8 %) dokumentiert (1).

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 (1).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für applikationsbedingte UE aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Infusionsbedingte Reaktionen	61/239 (25,5)	194/486 (39,9)	0,14 [0,07; 0,21]	1,94 [1,38; 2,73]	1,56 [1,23; 1,99] 0,64* [0,50; 0,81]	0,0003
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 BSC; rRR: reversiertes relatives Risiko Quelle: (63)						

Eine IRR kann sowohl während als auch bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Vor jeder Infusion (Ocrelizumab/BSC) erhielten die Patienten als Prophylaxe eine Corticosteroid-Vorbehandlung (1). Die Mehrzahl der Infusionen wurde zusätzlich durch eine Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum und Analgetikum begleitet (1). Die Gabe eines oralen Antihistaminikums führte zu einem verminderten Auftreten von IRR. Die zusätzliche Gabe eines Analgetikums hatte dagegen keinen Effekt auf das Auftreten von IRR (1).

IRR waren die am häufigsten beobachteten UE im Ocrelizumab-Arm und traten mit einer Inzidenz von 39,9 % auf. Ein erwarteter statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab liegt vor (RR: 1,56; 95 % KI: [1,23; 1,99]; p=0,0003) (63). Trotz der Infusion mit Placebo, wurden IRR auch häufig im Vergleichsarm (25,5 %) dokumentiert. Die meisten IRR waren mit der 1. Infusion assoziiert (Ocrelizumab 27,4 % im Vergleich mit BSC 12,1 %) (1). Mit nachfolgenden Infusionen sank die Inzidenz stetig (1). Jegliche IRR im Ocrelizumab-Arm sowie 97,9 % aller IRR im BSC-Arm waren vollständig reversibel (63). Im Ocrelizumab-Arm wurde bei fünf Patienten (1 %) eine IRR als SUE klassifiziert. IRR Grad 4 oder 5 traten nicht auf (1). IRR Grad 3 wurden mit geringer Inzidenz und in beiden Armen vergleichbar häufig dokumentiert (Ocrelizumab 1,2 % im Vergleich mit BSC 1,7 %). Alle übrigen IRR waren Grad 1 bzw. Grad 2 (1). Folglich stellen IRR im Rahmen einer längerfristigen Therapie aus Patientensicht keine bedeutsamen UE dar.

UE, die bei MS krankheitsbedingte Begleitsymptome darstellen

Depression und Fatigue sind häufige Begleitsymptome einer MS (1, 64), die das psychische Wohlbefinden und damit einhergehend den Alltag der Patienten stark beeinträchtigen. In ORATORIO gehörten Depression und Fatigue zu den häufigsten UE der Vergleichstherapie und wurden jeweils mit signifikant niedrigerer Inzidenz im Ocrelizumab-Arm beobachtet.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE, die im Rahmen einer MS krankheitsbedingte Begleitsymptome darstellen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Depression	30/239 (12,6)	37/486 (7,6)	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,57 [0,35; 0,95]	0,61 [0,38; 0,96]	0,0316
Fatigue	24/239 (10,0)	27/486 (5,6)	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,53 [0,30; 0,93]	0,55 [0,33; 0,94]	0,0279
Hämatom	19/239 (7,9)	14/486 (2,9)	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,34 [0,17; 0,70]	0,36 [0,18; 0,71]	0,0031

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 BSC;
Quelle: (63)

Das UE Depression trat im Ocrelizumab-Arm bei 7,6 % und im BSC-Arm bei 12,6 % der Patienten auf. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocrelizumab (RR: 0,61; 95 % KI: [0,38; 0,96]; p=0,0316). Je zwei UE Depression pro Studienarm waren vom Schweregrad 3. Es wurden keine höhergradigen UE Depression dokumentiert (63).

Die Inzidenz für UE Fatigue war im Ocrelizumab-Arm 5,6 % im Vergleich mit 10,0 % im BSC-Arm. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab liegt vor (RR: 0,55; 95 % KI: [0,33; 0,94]; p= 0,0279). Im Studienverlauf wurden als höchstgradige UE Fatigue vier Ereignisse dem Schweregrad 3 zugeordnet (BSC: 3 UE, Ocrelizumab: 1 UE) (63).

Ereignisse, die direkt mit dem Wohlbefinden der Patienten verknüpft sind, stellen wichtige Parameter zur Bewertung der Verträglichkeit dar, da diese sehr unangenehme, den Alltag einschränkende Auswirkungen haben. Vor diesem Hintergrund haben die signifikant niedrigeren Inzidenzen der UE Fatigue und Depression im Ocrelizumab-Arm einen direkten patientenrelevanten Nutzen gegenüber der BSC-Therapie. Der positive Einfluss von Ocrelizumab auf die Fatigue als ein Leitsymptom der MS spiegelt sich analog im entsprechenden Morbiditätsendpunkt wider. Ocrelizumab hat auch bei „Anteil Patienten mit einer MFIS-Verbesserung“ einen statistisch signifikanten und klinisch-relevanten Vorteil im Vergleich mit BSC (siehe 4.3.1.3.1.2).

Hämatome wurden als UE mit einer Inzidenz von 2,9 % im Ocrelizumab-Arm und 7,9 % im BSC-Arm dokumentiert. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocrelizumab (RR: 0,36; 95 % KI: [0,18; 0,71]; p=0,0031). Alle Blutergüsse waren vom Schweregrad 1 oder 2 (63). Ein möglicher Erklärungsansatz für die geringere Inzidenz des UE Hämatom im Ocrelizumab-Arm wäre, dass MS-Patienten unter Therapie mit Ocrelizumab weniger häufig stürzen und in Folge seltener Blutergüsse bzw. Hämatome entwickeln.

Ocrelizumab hat für alle krankheitsbedingten Begleitsymptome signifikante und für den Patienten relevante Vorteile.

UE der Kategorie Infektionen: Infektionen, Schwerwiegende Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege

Infektionen sind in der Studie ORATORIO als UE von speziellem Interesse eingestuft (65). Eine 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 4-45: Ergebnisse für UE Kategorie Infektionen aus RCT mit Ocrelizumab zu Woche 120

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtrate Infektionen	167/239 (69,9)	347/486 (71,4)	0,02 [-0,06; 0,09]	1,08 [0,77; 1,51]	1,02 [0,92; 1,13]	0,6737
Schwerwiegende Infektionen	19/239 (7,9)	34/486 (7,0)	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,87 [0,49; 1,56]	0,88 [0,51; 1,51]	0,6425
Infektion der oberen Atemwege	14/239 (5,9)	53/486 (10,9)	0,05 [0,01; 0,09]	1,97 [1,07; 3,62]	1,86 [1,05; 3,29] 0,54* [0,30; 0,95]	0,0321

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 BSC; rRR: reversiertes relatives Risiko
Quelle: (63)

Insgesamt hatten mehr als zwei Drittel der Patienten während des Studienverlaufs eine Infektion (1). Hierbei traten Infektionen gleichermaßen in beiden Studienarmen auf (Ocrelizumab 71,4 % im Vergleich mit BSC 69,9 %; RR: 1,02; 95 % KI: [0,92; 1,13]; p=0,6737).

Die häufigsten Infektionsereignisse (Inzidenz ≥ 10 %) in beiden Studienarmen umfassten Infektionen der oberen Atemwege (Ocrelizumab 10,9 % im Vergleich mit BSC 5,9 %), Erkrankungen der Harnwege (Ocrelizumab 19,8 % im Vergleich mit BSC 22,6 %), Hautinfektion (Ocrelizumab 12,8 % im Vergleich mit BSC 10,0 %) sowie Infektionen des Gastrointestinaltrakts (Ocrelizumab 9,5% im Vergleich mit BSC 11,3 %) (1).

98,4 % aller Infektionen waren Grad 1 oder 2. Infektionen vom Grad 3 traten in beiden Studienarmen mit vergleichbar niedriger Inzidenz auf (Ocrelizumab 5,3 % im Vergleich mit BSC 7,5 %) und waren mehrheitlich im Studienverlauf abklingend oder reversibel (Ocrelizumab 97,7 % im Vergleich mit BSC 100 %) (63).

Zehn Infektionen waren vom Schweregrad 4 (Ocrelizumab 9 im Vergleich mit BSC 1). Diese waren im Studienverlauf alle reversibel (63). Infektionen Grad 5 traten im Ocrelizumab-Arm bei zwei Patienten auf (63). Bei diesen Ereignissen handelte es sich um eine Pneumonie und eine Aspirationspneumonie, welche nicht vom Prüfarzt, aber vom Sponsor als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden.

Insgesamt wurde bei drei Patienten im BSC-Arm (1,3 %) (UE: Hepatitis, Meningitis, infektiöse Arthritis) und vier Patienten im Ocrelizumab-Arm (0,8 %) (UE: infektiöse Kolitis, Pneumonie, Harnwegsinfektion, virale Infektion) die Behandlung aufgrund einer Infektion abgebrochen. Jedes dieser Ereignisse war reversibel bzw. abklingend. (63).

Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war mit 7,0 % im Ocrelizumab-Arm im Vergleich mit 7,9 % im BSC-Arm vergleichbar. Keine bestimmte schwerwiegende Infektion trat gehäuft bzw. mit signifikant erhöhter Inzidenz im Vergleich zum jeweils anderen Studienarm auf. Nahezu alle schwerwiegenden Infektionen waren gut therapierbar und reversibel (Ocrelizumab 97,6 % im Vergleich mit BSC 100 %) (63).

Bei den Infektionen besteht für das UE Infektionen der oberen Atemwege ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab (RR: 1,86; 95 % KI: [1,05; 3,29]; $p=0,0321$). Keine dieser Infektionen war ein UE Grad > 2 oder schwerwiegend. Alle Infektionen der oberen Atemwege waren im Studienverlauf reversibel oder abklingend (63).

Herpes Infektionen können als opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten vermehrt auftreten. Daher werden Informationen dazu an dieser Stelle ergänzend dargestellt. Herpes Infektionen wurden in der Zulassungsstudie für PPMS bei 4,7 % der Patienten während der Ocrelizumab-Therapie im Vergleich mit 3,3 % der Patienten während der BSC-Therapie dokumentiert (1). Die häufigsten waren orale Herpes Infektionen (Ocrelizumab-Arm 2,3 % im Vergleich mit BSC-Arm 0,4 %). Herpes Zoster Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten im Ocrelizumab-Arm und 0,8 % der Patienten im BSC-Arm auf (1). Alle Herpes Infektionen waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Keine Herpes Infektion erfüllte die Kriterien eines SUE (1). 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 abwegeschwächten Patienten auftreten kann. Die PML ist nach dem Risk Management Plan (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) (3, 65).

Das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab ist hinsichtlich Infektionen und schwerwiegender Infektionen vergleichbar mit BSC. Dies ist Ausdruck der guten Verträglichkeit von Ocrelizumab, weil der Vergleich zu einem nicht aktiven Kontrollarm stattfand.

Weitere UE von speziellem Interesse: Malignome und Präalignome

Durch die potenziell verminderte Immunkontrolle, die 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 (65). Malignome und Prä-Malignome wurden im Studienprotokoll als UE von speziellem Interesse definiert (1).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für weitere UE von speziellem Interesse aus RCT mit Ocrelizumab

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	BSC	Ocrelizumab	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Malignome und Prä-Malignome	4/239 (1,7)	16/486 (3,3)	0,02 [-0,01; 0,04]	2,00 [0,66; 6,05]	1,97 [0,66; 5,82]	0,2215
Malignome	2/239 (0,8)	11/486 (2,3)	0,01 [0,00; 0,03]	2,74 [0,60; 12,48]	2,70 [0,60; 12,11]	0,1932
Prä-Malignome	2/239 (0,8)	5/486 (1,0)	0,00 [-0,01; 0,02]	1,23 [0,24; 6,40]	1,23 [0,24; 6,29]	0,8042

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 BSC;
Quelle: (63)

Unter Therapie mit Ocrelizumab wurde bei 3,3 % der Patienten sowie bei 1,7 % der Patienten im BSC-Arm ein Malignom oder Prä-Malignom diagnostiziert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor. Insgesamt waren sieben UE vom Schweregrad 3 (Ocrelizumab 6 UE im Vergleich mit BSC 1 UE). Ein UE im Ocrelizumab-Arm hatte einen letalen Verlauf (Speiseröhrenkrebs) (63). In beiden Studienarmen wurden acht Neoplasien als SUE klassifiziert. Hiervon waren vier SUE im Ocrelizumab-Arm und ein SUE im BSC-Arm bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht reversibel (63).

Bei 2,3 % der Patienten im Ocrelizumab-Arm und 0,8 % der Patienten im BSC-Arm wurde ein Malignom dokumentiert (1). Die häufigsten Entitäten umfassten das Mammakarzinom (Ocrelizumab 0,8 % im Vergleich mit BSC 0 %) und das Basalzellkarzinom (Ocrelizumab 0,6 % im Vergleich mit BSC 0,4 %). Die übrigen malignen Erkrankungen traten als Einzelfälle auf: Adenokarzinom der Zervix, anaplastisches großzelliges Lymphom, Endometriumkarzinom, malignes fibröses Histiozytom und metastasiertes Pankreaskarzinom (1).

Die Inzidenz für als prä-maligne Erkrankungen definierte Befunde lag im Ocrelizumab-Arm bei 1,0 % und im BSC-Arm bei 0,8 %. Diese UE umfassten: Endometriumhyperplasie, Mor-

bus Crohn, Keratosis actinica, Dickdarmpolypen und dysplastischer Naevus. Bis auf die Keratosis actinica (Ocrelizumab 0,4 % im Vergleich mit BSC 0,8 %), waren alle Ausprägungen einer malignen Vorstufe Einzelfälle.

Die Inzidenz pro 100 Patientenjahren für maligne Erkrankungen unter Ocrelizumab ist 0,92 (95 % KI: [0,49; 1,57]) im Vergleich mit 0,30 (95 % KI: [0,04; 1,1]) im BSC-Arm (1).

In der Ocrelizumab-Gruppe in RMS und PPMS ist im Vergleich zur Kontrollgruppe (IFN/BSC) ein numerisches Ungleichgewicht von malignen Tumorerkrankungen erkennbar. Dennoch liegt für Ocrelizumab zum jetzigen Zeitpunkt keine adäquate Evidenz für ein generell gesteigertes Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen vor (66). Gemäß der Beurteilung der Zulassungsbehörden ist das Nutzen-Risiko-Profil von Ocrelizumab positiv zu bewerten.

4.3.1.3.1.6 Mortalität

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
ORATORIO	Der Endpunkt Todesfälle bildet die Gesamtrate der Todesfälle exklusive UE Grad 5 im Verlauf der herangezogenen Studie in den Behandlungsarmen ab.

Neben den im Kapitel 4.3.1.3.1.5 beschriebenen Grad 5 UE traten keine weiteren durch den Krankheitsverlauf bedingten Todesfälle in der Studie auf.

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 Gesamtpopulationen 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 ist in Abschnitt 4.2.5.5 und im Referenzdokument Subgruppenanalysen (40). Anhand der in diesem Abschnitt dargestellten Analysen ergeben sich keine Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests 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, jedoch die Interaktionstests eine Effektmodifikation andeuten.

Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen

In dieser Subgruppe zeigt sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Analyse „Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ für Patienten ohne Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen ein signifikanter Effekt zugunsten Ocrelizumab (siehe Tabelle 4-48). Für Patienten mit Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Die Anzahl der Effektmodifikationen (Anzahl = 1) entspricht der Anzahl der zu erwartenden rein zufälligen Interaktionen (Anzahl = 1).

Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden

In dieser Subgruppe zeigt sich im Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Analyse „Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)“ für Patienten mit Vorbehandlung mit MS-Medikamenten (außer CS) ein noch stärkerer Behandlungseffekt

durch Ocrelizumab als für Patienten ohne Vorbehandlung (siehe Tabelle 4-48). Die Anzahl der Effektmodifikationen (Anzahl = 1) entspricht der Anzahl der rein zufälligen Interaktionen (Anzahl = 1).

Die statistisch signifikanten Effekte sind gleichgerichtet und zeigen keine qualitativen Interaktionen. Daher wird die Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden nicht als medizinisch plausibler und relevanter Effektmodifikator eingestuft.

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen - RCT – Detailanalyse für Subgruppen mit p-Wert des Interaktionstest $< 0,05$ und > 10 Patienten bzw. 10 Ereignissen in TTE-Analysen

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Produktvergleich			
			BSC	Ocrelizumab	ARR [95% KI]	OR [95% KI]	RR [95% KI]	p-Wert
Anteil mit SF-36 MCS Progression	Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen	Fehlende Angaben	/ ()	1/4 (25,0)	[;]	[;]	[;]	0,0197
		0	39/163 (23,9)	47/318 (14,8)	-0,09 [-0,17; -0,02]	0,55 [0,34; 0,89]	0,62 [0,42; 0,90]	
		> 0	6/57 (10,5)	21/115 (18,3)	0,08 [-0,03; 0,18]	1,90 [0,72; 5,01]	1,73 [0,74; 4,06]	
	Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden	Nein	37/101 (36,6)	68/260 (26,2)	-0,10 [-0,21; 0,00]	0,61 [0,38; 1,00]	0,71 [0,51; 0,99]	0,0198
		Ja	10/16 (62,5)	4/23 (17,4)	-0,45 [-0,73; -0,17]	0,13 [0,03; 0,55]	0,28 [0,11; 0,73]	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CS: Corticosteroide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC: **Quelle:** (38)

Fazit

Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig eingestuft werden. Keine Subgruppe weist konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität 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.

Nachfolgend werden alle Ergebnisse der Hauptanalysen sowie ausschließlich signifikante Unterschiede in der Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-49: Zusammenfassung für Fortschreiten der Behinderungsprogression

Fortschreiten der Behinderungsprogression	Ocrelizumab im Vergleich mit BSC	
	HR [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)	0,75 [0,58; 0,98]	0,0365

Tabelle 4-50: Zusammenfassung für Fatigue

Fatigue	Ocrelizumab im Vergleich mit BSC	
	RR [95%-KI]	p-Wert
Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)	1,06 [0,49; 2,30]	0,8819
Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)	3,38 [1,34; 8,53] 0,30* [0,12; 0,75]	0,0098

Tabelle 4-51: Zusammenfassung für Gesundheitszustand

Gesundheitszustand	Ocrelizumab im Vergleich mit BSC	
	RR [95%-KI]	p-Wert
Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)	0,84 [0,63; 1,12]	0,2385

Tabelle 4-52: Zusammenfassung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ocrelizumab im Vergleich mit BSC	
	RR [95%-KI]	p-Wert
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	0,86 [0,62; 1,21]	0,3968
Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	0,77 [0,55; 1,08]	0,1348

Tabelle 4-53: Zusammenfassung für Verträglichkeit

Verträglichkeit	Ocrelizumab im Vergleich mit BSC	
	RR/rRR [95%-KI]	p-Wert
Patienten mit UE	1,06 [1,01; 1,11] 0,95 [0,90; 0,99]	0,0213
Infusionsbedingte Reaktionen	1,56 [1,23; 1,99] 0,64[0,50; 0,81]	0,0003
Hämatom	0,36 [0,18; 0,71]	0,0031
Depression	0,61 [0,38; 0,96]	0,0316
Fatigue	0,55 [0,33; 0,94]	0,0279
Infektion der oberen Atemwege	1,86 [1,05; 3,29] 0,54 [0,30; 0,95]	0,0321

Zusammenfassung der Endpunkte

Ocrelizumab ist das erste Medikament, das bei Patienten mit früher PPMS

- die Behinderungsprogression verzögert,
- eine bestehende Fatigue verbessert und
- eine gute Verträglichkeit besitzt, die selbst mit BSC vergleichbar ist.

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 4-54: 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

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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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)

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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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.

4.3.2.3.2 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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

4.3.2.3.3.2 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.

Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Bei einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Anforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 5.0 vom 10.7.2017 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1000 Patienten durch mindestens 10 Zentren eingeschlossen wurden (22). Die Anforderung des IQWiG erfüllt die Studie ORATORIO hinsichtlich der Patientenzahl nicht. Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie noch weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden werden die Anforderungen, basierend auf der „CPMP: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“, überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen (67). Diese CPMP – Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da ORATORIO eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete, randomisierte kontrollierte klinische Studie ist. Alle herangezogenen Endpunkte sind für die MS etabliert, valide und patientenrelevant (4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für alle Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau besitzt die ORATORIO eine hohe interne Validität.

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität (68). Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jener der Studienpopulation sind. Da dies vor allem den Bereich des fachlichen Ermessens betrifft, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

- (A) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Die Studienpatienten können als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten.

Zu (A): Die Studienpopulation von ORATORIO ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapie-realität in Deutschland übertragbar. Eine Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist in 4.3.1.2.1 dargelegt.

(B) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einfluss-faktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Zu (B): In der Prüfung der Effektmodifikationen liegt keine Subgruppe mit einer überzufäl-ligen Häufung vor (siehe 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2). Damit besteht keine Konsistenz für Effektmodifikation über Endpunkte hinweg. Eine vertiefende Betrachtung mittels medizinischer Rationale war nicht notwendig.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

Klinische Relevanz („Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein“)

Der Wirksamkeitseffekt für die Hauptanalyse „Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)“ des be-trachteten, unverzerrten Endpunkts Fortschreiten der Behinderung, gemessen mittels EDSS, ist klinisch relevant (siehe 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1). Der Effektschätzer ist weit von der Null-hypothese entfernt und eine signifikante Reduktion um 25% im Vergleich mit der ZVT wird als eine klinisch relevante Reduktion gesehen (siehe 4.2.5.2)

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau nötig“)

Der relevante Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt „Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)“ statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für die Hauptanalyse „Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)“ des entscheidenden Endpunkts „Fortschreiten der Behinderung“ unterschritten (p-Wert = 0,0365).

Datenqualität

Im CSR (Seite 53) verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ und den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice (1, 69).

Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die Einhaltung hoher Standards durch Roche in der Indikation Multiple Sklerose.

Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Sub-gruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)

A): Für die Hauptanalyse „Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)“ des betrachteten, unverzerrten Endpunkts „Fortschreiten der Behinderung“ sind die Subgruppenergebnisse vollständig homogen (keine Belege einer Interaktion und alle Effektschätzer < 1) (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.1). In der Gesamtschau zeigen sich in vordefinierten Subgruppen in allen rele-vanten Endpunkten vergleichbare Effekte (siehe Kapitel 4.3.1.3.2).

B): Alle Endpunkte der Wirksamkeit (Fortschreiten der Behinderung, Fatigue, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) haben statistisch signifikante Vorteile im Vergleich mit der ZVT oder zeigen einen Effektschätzer zugunsten von Ocrelizumab.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)

An der vorliegenden Studie waren viele Zentren beteiligt: 182 Studienzentren, von denen keines mehr als 10 Patienten rekrutierte (in die insgesamt 2 Studienarme). Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Da diese regionalen Einheiten Bestandteil der statistischen Analysemodelle sind, wird für mögliche Regioneneffekte korrigiert. Bei den Interaktionstests ergibt sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte (siehe Tabelle 4-3).

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

ORATORIO ist eine kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard. Da in beiden Armen der Therapiestandard eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie im Vergleich mit der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Tabelle 4-63: Kriterien zur Aussagekraft mit einer RCT (67)

Kriterium	Bewertung in ORATOTIO
Interne Validität	Erfüllt
Externe Validität	Erfüllt
Klinische Relevanz	Erfüllt
Statistische Signifikanz	Erfüllt
Datenqualität	Erfüllt
Interne Konsistenz	Erfüllt
Effekte der Studienzentren	Erfüllt
Hypothesen-Plausibilität	Erfüllt
Gesamtbewertung	Beleg

Die ORATORIO erfüllt die in der CPMP-Guidance Points to Consider genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie.

Sie ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

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.

Für Patienten mit früher PPMS besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, weil mit Ausnahme von Ocrelizumab bisher kein zugelassenes Arzneimittel für diese Patienten verfügbar ist und die Erkrankung chronisch progredient mit irreversibler Behinderungsprogression verläuft. Ocrelizumab ist das erste im Anwendungsgebiet der frühen PPMS zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel. Ocrelizumab schließt damit eine wesentliche Lücke in der Behandlung der MS und bietet Patienten mit früher PPMS die Chance auf eine zielgerichtete Therapie und frühzeitige Verzögerung symptomatischer, funktioneller und kognitiver Einschränkungen. Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beschrieben.

Tabelle 4-64: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	
Fortschreiten der Behinderung			
Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)	HR: 0,75 [0,58; 0,98] p-Wert = 0,0365	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Fatigue			
Anteil mit MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)	RR: 1,06 [0,49; 2,30] p-Wert = 0,8819	Statistisch nicht signifikant	–
Anteil mit MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)	rRR: 0,30 [0,12; 0,75] p-Wert = 0,0098	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Gesundheitszustand			
Anteil mit EQ-5D-VAS-Progression (10 mm, mit Imputation)	RR: 0,84 [0,63; 1,12] p-Wert = 0,2385	Statistisch nicht signifikant	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Anteil mit SF-36-PCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	RR: 0,86 [0,62; 1,21] p-Wert = 0,3968	Statistisch nicht signifikant	–
Anteil mit SF-36-MCS-Progression (5 Punkte, mit Imputation)	RR: 0,77 [0,55; 1,08] p-Wert = 0,1348	Statistisch nicht signifikant	–
Verträglichkeit (nur Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse)			
Patienten mit UE	rRR: 0,95 [0,90; 0,99] p-Wert = 0,0213	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Infusionsbedingte Reaktionen	rRR: 0,64 [0,50; 0,81] p-Wert = 0,0003	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Hämatom	RR: 0,36 [0,18; 0,71] p-Wert = 0,0031	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	↑↑
Depression	RR: 0,61 [0,38; 0,96] p-Wert = 0,0316	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Fatigue	RR: 0,55 [0,33; 0,94] p-Wert = 0,0279	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	↑
Infektion der oberen Atemwege	rRR: 0,54 [0,30; 0,95] p-Wert = 0,0321	Statistisch signifikant Geringerer Nutzen	↓
Gesamtausmaß des Zusatznutzens		Mindestens gering	↑
↑↑: beträchtlich; ↑: gering; -: kein Zusatznutzen, ↓: geringerer Nutzen Abkürzungen: CDP: Confirmed Disability Progression; EQ-5D-VAS: EuroQoL-5 Dimension Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; MCS: Mental Component Summary; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko Ocrelizumab im Vergleich mit BSC; rRR: reverses Relatives Risiko (Zur Erleichterung des Transfers wird das reversierte relative Risiko (rRR) dargestellt); SF-36: Short Form-36; Quelle: (36–38, 56, 63)			

Ocrelizumab ist das erste Medikament, das bei Patienten mit früher PPMS

- die Behinderungsprogression verzögert,
- eine bestehende Fatigue relevant verbessert und
- eine gute Verträglichkeit besitzt, die selbst mit BSC vergleichbar ist.

Ocrelizumab hat für den Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ (Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)) einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit BSC. Ocrelizumab reduziert das Risiko für das Auftreten einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression um 25 %. Ocrelizumab ist damit das erste krankheitsmodifizierende MS-Medikament, das bei Patienten mit früher PPMS die Behinderungsprogression statistisch signifikant und klinisch-relevant verzögert.

Ocrelizumab zeigt für den Endpunkt „Fatigue“ (Anteil Patienten mit einer MFIS-Progression (20,2 Punkte, mit Imputation)) keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit BSC. Bei Patienten mit einer bestehenden Fatigue hat Ocrelizumab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber BSC (Anteil Patienten mit einer MFIS-Verbesserung (20,2 Punkte, mit Imputation)). Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Verbesserung einer Fatigue um 70 %.

Ocrelizumab zeigt für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ keinen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich mit BSC, jedoch einen positiven Behandlungseffekt.

Für die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sieht man in den meisten durchgeführten Analysen einen positiven Behandlungseffekt von Ocrelizumab. Von 14 durchgeführten Analysen zeigen fünf einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil und zwölf mindestens einen positiven Behandlungseffekt (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.4).

Das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab ist vergleichbar mit der ZVT, die in Abwesenheit zugelassener Arzneimittel als BSC benannt und durch Placebogabe operationalisiert war. Somit wurde die Verträglichkeit von Ocrelizumab nicht mit einem aktiven Komparator verglichen. Das Verträglichkeitsprofil von Ocrelizumab ist mit dem von BSC vergleichbar. Die Inzidenzen medizinisch bedeutsamer UE, wie schwere UE (Grad ≥ 3), schwerwiegende UE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führen, unterscheiden sich zwischen beiden Studienarmen nicht. Während der Ocrelizumab-Therapie wurde keine erhöhte Infektionsrate beobachtet (Gesamtrate Infektionen, schwerwiegende Infektionen). Im Ocrelizumab-Arm wurden signifikant niedrigere Inzidenzen bei den krankheitsbedingten Begleitsymptomen UE Depression, Fatigue und Hämatom festgestellt. Ein möglicher Erklärungsansatz für die geringere Inzidenz des UE Hämatom wäre, dass MS-Patienten unter Therapie mit Ocrelizumab weniger häufig stürzen und in Folge seltener Blutergüsse bzw. Hämatome entwickeln. Erwartet höhere Inzidenzen zuungunsten von Ocrelizumab wurden bei Patienten mit UE, infusionsbedingten Reaktionen und zusätzlich für Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Diese UE waren in beiden Studienarmen fast ausschließlich von niedrigem Schweregrad (Grad 1 und Grad 2) und im Studienverlauf reversibel. Unbekannte oder unerwartete Sicherheitssignale traten nicht auf. Im Endpunkt Verträglichkeit ist Ocrelizumab mit BSC vergleichbar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ocrelizumab hat für alle Patienten mit früher PPMS einen Zusatznutzen für Behinderungsprogression, Fatigue, Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsbedingten Begleitsymptomen im Vergleich mit der ZVT. Die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise (eine RCT mit hoher Qualität) mit einem Beleg eingeschätzt. Gesamthaft ergibt sich für Ocrelizumab im Anwendungsgebiet frühe PPMS ein **Beleg für einen mindestens geringen 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 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Frühe PPMS	Mindestens gering

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:

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.

- 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 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
ORATORIO WA25046	Studienbericht: (1)
	Studienprotokolle und SAP: (1) (Studienprotokoll und SAP im Studienbericht enthalten)
	Studienregistereinträge: WHO ICTRP Search Portal (43, 44) clinicaltrials.gov (42)
	Publikation: Montalban et. al. 2016 (41)

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. F. Hoffmann-La Roche Ltd/Genentech Inc. Primary Clinical Study Report – Protocol : WA25046 – 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 - Report No. 1062036 – March 2016: ORATORIO.

2. 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.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS®, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Ocrelizumab bei PPMS: 2015-B-164; 21.01.2016. Ocrelizumab (Ocrevus).
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 - Dimethylfumarat; 16.10.2014.
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 - Teriflunomid; 20.03.2014.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 277, Supplement 1(0):S37-S41.
14. 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.

15. 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.
16. Krupp L. Editorial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2006; 12(4):367–8.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Brooks R. EuroQol: The current state of play. *Health Policy* 1996; 37(1):53–72.
24. 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.
25. The EuroQoL Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199–208.
26. The EuroQoL Group. EQ-5D-3L UserGuide 2015: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument;. Version 5.1; 2015.
27. 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.
28. 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.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet); 20.10.2016.

30. 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>.
31. 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.
32. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.); 2011.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Fatigue; 2017.
37. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Gesundheitszustand; 2017.
38. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 2017.
39. 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.
40. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Subgruppenanalysen; 2017.
41. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3):209–20.
42. 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> [aufgerufen am: 04.10.2017].
43. WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,. A PHASE III, MULTICENTRE, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CON-

- TROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRELIZUMAB IN ADULTS WITH PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS: PER-098-10; 2011. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-098-10> [aufgerufen am: 11.09.2017].
44. WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicentre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis: NCT01194570; 2010. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194570> [aufgerufen am: 16.01.2017].
 45. 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, ORATORIO; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020338-25 [aufgerufen am: 01.02.2017].
 46. PharmNetBund, Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2010-20338-25 - WA25046 - ORATORIO; 2017 [aufgerufen am: 03.01.2017].
 47. Polman C, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology* 2005; 58(6):840–6.
 48. Polman C, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011; 69(2):292–302.
 49. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of neurology* 2015; 78(5):710–21.
 50. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL et al. Detection and characterisation of slowly evolving lesions in multiple sclerosis using conventional brain MRI [ECTRIMS Abstract]. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; (23 (S3)):52.
 51. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Demographie; 2017.
 52. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. MS in Deutschland; 2009. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschuere_2009_ms_in_deutschland.pdf.
 53. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 2015.
 54. 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.
 55. 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.

56. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Fortschreiten der Behinderung; 2017.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Flachenecker P, Kümpfel 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.
61. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zetzl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15(3):210–20.
62. 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.
63. Roche Pharma AG. Dossieranalysen PPMS Verträglichkeit; 2017.
64. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose Entwicklungsstufe: S2e Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014 Gültig bis: 2015, Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 29.9.2017; AWMF-Registernummer: 030/050; 2015. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050.html>.
65. F. Hoffmann-La Roche Ltd. THE CORE RISK MANAGEMENT PLAN FOR OCRELIZUMAB / OCREVUS® [Version 2.0]; 2017.
66. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR): Ocrelizumab; 2018.
67. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points To Consider On Application With 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study – CHMP/EWP/2330/99; 2001. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
68. Windeler J. Externe Validität. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)* 2008; (102(4)):253–60.
69. 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.

70. Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2017; 18:30–1.

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 (8) – 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(A10S JL62JY)	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 PPMS or MS)	299185*
S10	s8 or s9	305058*
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 wurden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate wurden 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 (8) – 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 PPMS or MS)	409050*
S11	s9 or s10	429204*
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 PPMS or MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14579
#11	#9 or #10	14579
#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), 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:

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
Riederer	2017	A7	Keine Primärpublikation	(70)

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	27	1
ICTRP	48	46	2
EU-CTR	15	14	1
PharmNet.Bund	12	11	1
Summe	$\Sigma = 103$	$\Sigma = 98$	$\Sigma = 5$

#	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
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
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].	A1
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	NCT01247324	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis: NCT01247324, WA21092, 2010-020337-99; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324 [Letzte Aktualisierung: 28.08.2017].	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	NCT01412333	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis: NCT01412333, WA21093, 2010-020315-36; 2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412333 [Letzte Aktualisierung: 18.07.2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
15	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
16	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].	A1
17	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].	A1
18	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
19	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
20	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
21	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].	A3
22	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].	A1
23	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].	A1
24	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].	A1
25	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].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
26	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].	A1
27	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].	A1
WHO ICTRP			
28	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: EUCTR2004-001594-25-FI; 2004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001594-25 [Letzte Aktualisierung: 19.03.2012].	A1
29	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
30	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
31	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
32	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
33	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
34	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
35	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
36	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
37	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].	A1
38	EUCTR2010-020315-36-SK	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 [Letzte Aktualisierung: 14.03.2016].	A1
39	EUCTR2010-020337-99-GB	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 [Letzte Aktualisierung: 13.06.2016].	A1
40	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/ctrsearch/search?query=eudract_number:2012-001594-93 [Letzte Aktualisierung: 06.02.2017].	A1
41	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].	A1
42	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
43	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
44	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
45	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
46	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
47	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
48	NCT00184626	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Comparison of Insulin Glargine Im Vergleich mit 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
49	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
50	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
51	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
52	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
53	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
54	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
55	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
56	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
57	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
58	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
59	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
60	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].	A1
61	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].	A1
62	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
63	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].	A3
64	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
65	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].	A1
66	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].	A1
67	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].	A1
68	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
69	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
70	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].	A1
71	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].	A1
72	PER-024-14	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; 2014. URL: http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-14 [Letzte Aktualisierung: 11.09.2017].	A1
73	PER-128-11	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 [Letzte Aktualisierung: 11.09.2017].	A1
EU-CTR			
74	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
75	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
76	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
77	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/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005330-20 .	A1
78	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
79	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/ctrsearch/search?query=eudract_number:2006-005355-16 .	A1
80	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
81	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
82	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 .	A1
83	2010-020315-36	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. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2010-020315-36 .	A1
84	2010-020337-99	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. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99 .	A1
85	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/ctrsearch/search?query=eudract_number:2015-004616-37 .	A3
86	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 .	A1
87	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 .	A1
PharmNet.Bund			
88	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

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
89	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
90	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
91	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
92	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
93	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.	A1
94	2010-020315-36	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.	A1
95	2010-020337-99	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.	A1
96	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
97	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.	A1
98	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.	A1

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 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ORATORIO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studiensziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele / Fragestellung: Die Fragestellung der Studie war, ob Ocrelizumab (600 mg i.v. alle 24 Wochen) im primären und nachrangig in den sekundären definierten Wirksamkeitsendpunkten im Vergleich zu einer BSC bei Patienten mit PPMS überlegen ist. Weiterhin sollte die Sicherheit und Verträglichkeit von Ocrelizumab untersucht werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u> Fortschreiten der Behinderung</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Fatigue · Gesundheitszustand · Gesundheitsbezogene Lebensqualität · Verträglichkeit <p><u>Pharmakokinetik / Pharmakodynamik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Erfassung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik <p><u>Statistische Hypothese</u> Folgende Hypothesen wurden getestet: H0 (Nullhypothese): kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Behinderungsprogression zwischen dem Ocrelizumab-Arm und BSC-Arm. H1 (Alternativhypothese): statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Behinderungsprogression zwischen dem Ocrelizumab-Arm und BSC-Arm. Die Zeit bis zur Behinderungsprogression wurde für den Ocrelizumab-Arm und BSC-Arm mittels zweiseitigen Logrank-Tests verglichen, stratifiziert durch Geografische Region und Alter zu Studienbeginn. Ocrelizumab gilt als überlegen, wenn der zweiseitige Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ statistisch signifikant zugunsten von Ocrelizumab war. Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	---
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, parallele Gruppenzuteilung im Verhältnis 2:1 zu Ocrelizumab (i.v. Infusion 600 mg alle 24 Wochen) <u>oder</u> BSC. ORATORIO ist eine verblindete RCT Phase III-Studie mit einer Studiendauer von 120 Wochen und bis zum Eintreten von 253 bestätigten Fällen einer Behinderungsprogression. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Studienarme mit Ocrelizumab bzw. BSC. Die Verblindung von BSC erfolgte durch Placebo mit identischem Infusionsschema.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Studienprotokoll WA25046 Version B (Datum: 03 März 2011) relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein-/Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss von Patienten höheren Alters (≤ 55 Jahre) ○ Modifikation der Ausschlusskriterien, um das Infektionsrisiko der Studienpatienten zu reduzieren und die Screeningkriterien zu verdeutlichen. • Neue Kriterien für den notwendigen Therapieabbruch, früher Therapieabbruch für Patienten mit aktiver Tuberkulose. • Klärung der Bewertung und Analyse der Behinderungsprogression. • Klärung der OLE und Einführung einer auf 2 Jahre fixierten OLE-Periode <p>Studienprotokoll WA25046 Version D (Datum: 15 Juni 2012) relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfeinerung der Ein-/Ausschlusskriterien • Einschluss optionaler Substudien in ausgewählten Studienzentren <p>Studienprotokoll WA25046 Version E (Datum: 06 Februar 2015) relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Methoden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung der sekundären Endpunktdefinition und -hierarchisierung ○ Anpassung der explorativen Endpunkte und deren statistischen Definitionen ○ Ersetzen von ANCOVA durch MMRM, vor allem bei kontinuierlichen Endpunkten
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, schriftliche Teilnahmeerklärung abzugeben und Studienplan zu folgen 2. Alter: 18–55 Jahre 3. PPMS Diagnose nach den McDonald Kriterien (2005) 4. EDSS: 3,0–6,5 5. FS: $\geq 2,0$ 6. Krankheitsdauer von Beginn der MS Symptome <ul style="list-style-type: none"> ○ weniger als 15 Jahre, EDSS $> 5,0$ ○ weniger als 10 Jahre, EDSS $\leq 5,0$ 7. Vorhandensein von einem der folgenden Laborbefunde: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhter IgG-Index ○ Eine oder mehrere IgG oligoklonale Banden (isoelektrische Fokussierung) 8. Adäquate Verhütung bei fortpflanzungsfähigen Teilnehmern <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RMS, sekundäre progressive oder progressive schubförmige MS 2. Kontraindikation für MRT-Aufnahmen (z.B. Herzschrittmacher) 3. Kontraindikation oder Intoleranz gegen orale oder i.v. Corticosteroid 4. Andere neurologische Störungen (z.B. Schlaganfall) <p><u>gesundheitsbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Kein peripherer Venenzugang 7. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper 8. Erhebliche oder unkontrollierbare somatische Erkrankungen oder andere signifikante Erkrankungen 9. Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) 10. Eine bekannte aktive bakterielle, virale, fungale oder mykobakterielle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infektion oder eine andere Infektion</p> <p>11. Vorliegen von wiederkehrenden oder chronischen Infektionen (z.B. HIV, Syphilis, Tuberkulose), auch in der Vorgeschichte</p> <p>12. rezidivierende Aspirationspneumonie mit Antibiotikatherapie in der Vorgeschichte</p> <p>13. Vorgeschichte von Krebserkrankungen, einschließlich solider Tumore und hämatologischer Malignome</p> <p>14. Eine gleichzeitige Erkrankung, die die Behandlung mit systemischen Corticosteroiden oder Immunsuppressiva erfordert</p> <p>15. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte (innerhalb von 24 Wochen vor Studienbeginn)</p> <p>16. Aktiver primärer oder sekundärer Immundefekt</p> <p>17. Vorliegen einer Gerinnungsstörung (auch in der Vorgeschichte)</p> <p><u>medikamentenbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>18. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von 24 Wochen seit dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs</p> <p>19. Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung</p> <p>20. Vorhergehende B-Zellen-gerichtete Therapie</p> <p>21. Vorhergehende Behandlung mit Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Azathioprin, Mycophenolate-Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat, Ganzkörperbestrahlung, oder Knochenmarkstransplantation</p> <p>22. Vorhergehende Behandlung mit lymphozytischen Blockern (z.B. Natalizumab, FTY720)</p> <p>23. Behandlung mit Interferonen beta, Glatirameracetat, i.v. Immunglobulin, Plasmapherese, oder andere immunmodulierende Therapien innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung</p> <p>24. Systemische Corticosteroidtherapie innerhalb von 4 Wochen vor Screening</p> <p><u>laborbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>25. Positiver Befund für für beta humanes Choriongonadotropin</p> <p>26. Positiver Befund für Hepatitis B oder C</p> <p>27. Positiver Reagin Befund</p> <p>28. CD4-Zahl < 300/µl</p> <p>29. Kreatininwert >1,4 mg/dl (>124 µmol/l) für Frauen oder >1,6 mg/dl (>141µmol/l) für Männer</p> <p>30. AST/SGOT- oder ALT/SGPT-Wert ≥ 2,0 x Obergrenze für die Normalwerte (ULN)</p> <p>31. Thrombozytenzahl <100.000/µl (<100 x 10⁹/l)</p> <p>32. Hämoglobin <8,5 g/dl (<5,15 mmol/l)</p> <p>33. Neutrophilenzahl <1,5 x 10³/µl</p> <p>34. Serumlevel Immunglobulin (Ig) G 18 % unter Untergrenze für die Normalwerte (LLN) (bzw. IgG < 4,6 g/l)</p> <p>35. Serumlevel IgM 8 % LLN (bzw. IgM < 0,37 g/l)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd / Genentech Inc.</p> <p>ORATORIO wurde in 29 Ländern und 182 Studienzentren durchgeführt: Australien (2), Belgien (2), Brasilien (4), Bulgarien (2), Deutschland (18), Finnland (3), Frankreich (17), Großbritannien (5), Griechenland (3), Israel (6), Italien (4), Kanada (7), Litauen (3), Mexiko (4), Neuseeland (2), Niederlande (2), Norwegen (1), Österreich (5), Peru (3), Polen (7), Portugal (5), Rumänien (4), Russland (1), Schweiz (2), Spanien (14), Tschechien (3), Ukraine (11), Ungarn (5), USA (37).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	<p>Die Patienten wurden für den verblindeten Behandlungszeitraum in eine der zwei Behandlungsgruppen randomisiert aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> · BSC (Die Verblindung von Ocrelizumab erfolgte im BSC-Arm durch Placebo mit identischem Infusionsschema) · Patienten erhielten ca. 30 Minuten vor jeder Infusion 100 mg i.v. Methylprednisolon (oder eine äquivalente Dosis eines alternativen Corticosteroids). Es wurde auch empfohlen, den Patienten Analgetika/Antipyretika und Antihistaminika zu verabreichen. · Jede Dosis von Ocrelizumab 600 mg/Placebo wurde auf zwei Infusionen Ocrelizumab 300 mg/Placebo im Abstand von 14 Tagen aufgeteilt. Die erste Infusion wurde an Tag 1 der Studie verabreicht (Tag 1, Woche 2, Woche 24, Woche 26, etc.). · Nach jeder Infusion wurden die Patienten noch für mindestens 1 Stunde beobachtet.
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> Zeit bis zur Behinderungsprogression (CDP) mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) · Veränderung vom Ausgangswert Timed 25-foot Walk Tests · Veränderung vom Ausgangswert des T2 Läsionsvolumens · Prozentuale Änderung des Gehirnvolumens von Woche 24 zu Woche 120 · Veränderung vom Ausgangswert der SF-36-PCS-Skala <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · 2 Infusionsbesuche im Abstand von 14 Tagen alle 24 Wochen bis zum Ende der verblindeten Behandlungsphase (Tag 1 und Woche 2, Woche 24 und Woche 26 etc.) · Besuche ohne Infusion zu Woche 12 und zur Mitte jeder folgenden Behandlungsdosis und anschließend bis zum Ende der verblindeten Behandlungsphase (Woche 36, 60 etc.) · Zusätzliche 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. · Neurologische Untersuchungen zu Studienbeginn und zu allen folgenden Besuchen der verblindeten Behandlungsphase · EDSS und Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) zu Studienbeginn, Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen · MRI zu Studienbeginn, Woche 24, Woche 48 und Woche 120 · SF-36 zu Studienbeginn, Woche 48 und Woche 120 · Sicherheitsbewertung zu jedem Besuch
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	---

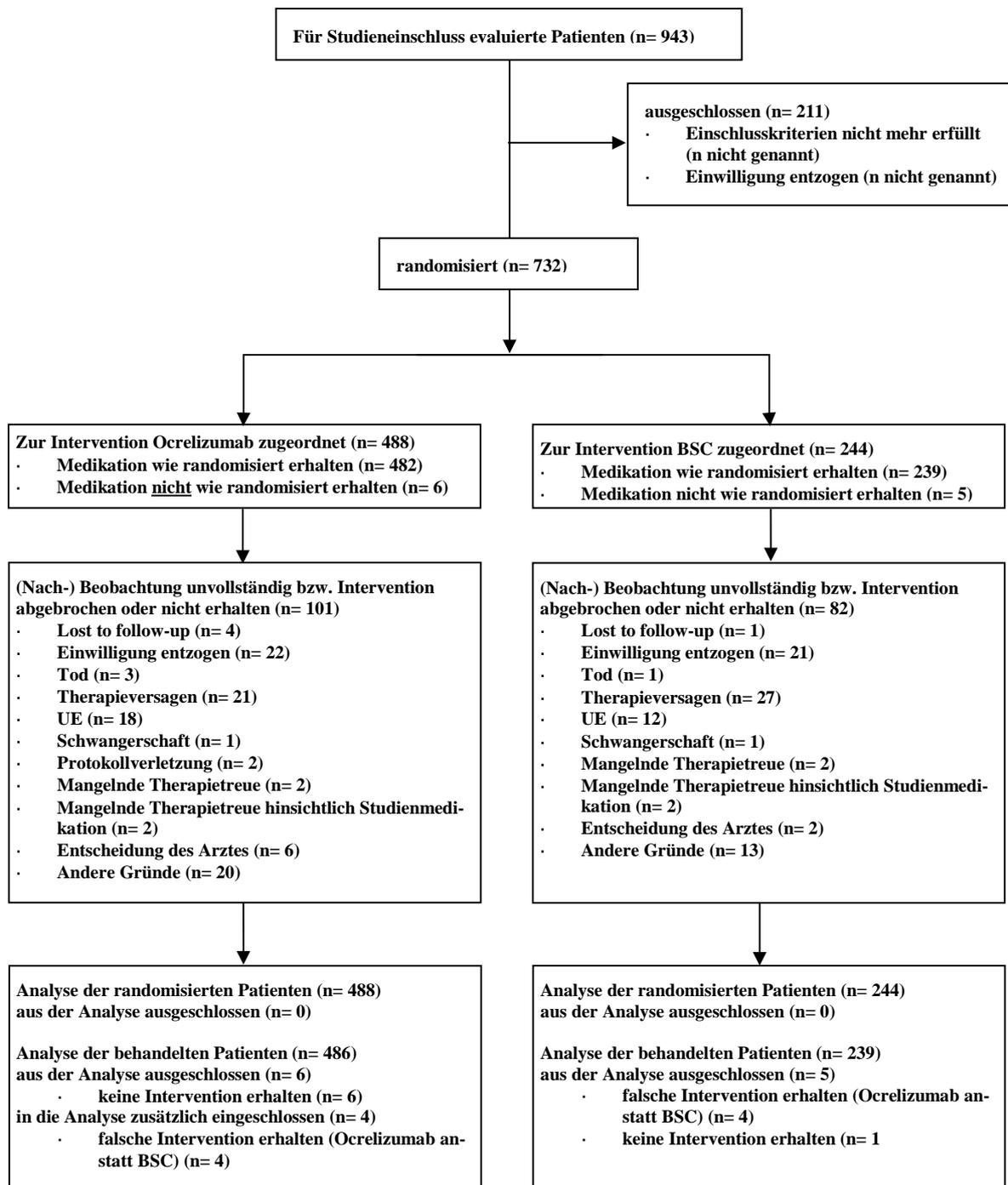
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für ORATORIO wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung) bezieht. Die erwartete zwei Jahre Progressionsrate bei Patienten, die Ocrelizumab erhalten haben, liegt bei 30 % im Vergleich zu Placebo mit 43 %. Für diesen Endpunkt, der auf einem Signifikanzniveau von 1 % (zweiseitiger Test) bewertet wird, wurde die erforderliche Fallzahl mit 630 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 2:1 (Ocrelizumab im Vergleich mit BSC) 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 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 interaktivem Sprach- und Webdialogsystem im Verhältnis 2:1 (Ocrelizumab im Vergleich mit BSC) in zwei Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region I (USA im Vergleich mit RoW) und Alter zu Studienbeginn (≤ 45 im Vergleich mit ≥ 45).
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 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 anhand von a priori definierter Ein- /Ausschlusskriterien nach Screening in die Studie aufgenommen. Geeignete Patienten wurden mittels interaktivem Sprach- und Webdialogsystem im Verhältnis 2:1 (Ocrelizumab im Vergleich mit BSC) 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)	ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten waren mindestens bis zum Ende der 120-wöchigen Behandlungsphase des letzten eingeschlossenen Patienten verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen, in denen die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist, über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem erfolgen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Jede Dosis von Ocrelizumab 600 mg/Placebo wurde auf zwei Infusionen Ocrelizumab 300 mg/Placebo im Abstand von 14 Tagen aufgeteilt. Patienten des BSC-Arms erhielten ein äußerlich identisches Placebo zu Ocrelizumab.
12	Statistische Methoden	---
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Auswertung des primären Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation nach ITT-Prinzip. Für den primären Endpunkt, Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung), wurde zum Vergleich des Ocrelizumab-Arms im Vergleich mit BSC-Arms ein zweiseitiger Logrank-Test durchgeführt. Als Stratifizierungsfaktoren dienten Region I (USA im Vergleich mit RoW) und Alter zu Studienbeginn (≤ 45 im Vergleich mit ≥ 45). Der Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode abgeschätzt. Das Gesamtrisiko wurde mittels stratifizierten Cox Regressionsmodells mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren wie im obigen stratifizierten Logrank-Test abgeschätzt.</p> <p>Die Signifikanzen des primären und der sekundären Endpunkte wurden über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ geprüft.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet. Für die Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) wurde ein statistisches Modell analog zum primären Endpunkt verwendet. Die Änderung des Timed 25-foot Walk Tests seit Studienbeginn wurde mit Hilfe der ranked Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der last observation carried forward (LOCF)-Methode, adjustiert für Timed 25-foot Walk Test zu Studienbeginn, Geografische Region (USA im Vergleich mit RoW) und Alter zu Studienbeginn (≤ 45 im Vergleich mit ≥ 45), bestimmt. Fehlende Beobachtungen der sekundären Endpunkte: Änderung des Timed 25-foot Walk Tests seit Studienbeginn und Änderung der Lebensqualität mittels des SF-36 (PCS) seit Studienbeginn wurden mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Methode, adjustiert für Timed 25-foot Walk Test zu Studienbeginn bzw. Lebensqualität mittels des SF-36 (PCS) zu Studienbeginn, Geografische Region (USA im Vergleich mit RoW) und Alter zu Studienbeginn (≤ 45 im Vergleich mit ≥ 45) ersetzt.</p> <p>Patienten, die initiale Behinderungsprogression ohne EDSS Bestätigung aufwiesen und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts in Behandlung waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten EDSS Bewertung zensiert. Patienten, die bis zum Datenschnitt keine Behinderungsprogression mittels EDSS hatten oder aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs fehlende Beobachtungen aufwiesen, wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt des EDSS zensiert.</p> <p>Des Weiteren wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Auswertung mit per protocol (PP)-Population · Verschiedene Ersetzungsmethoden fehlender Beobachtungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Imputation ○ Zensierung des imputierten Events · Einfluss der frühen Progression Auswertung mit ITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Adjustierung zu Studienbeginn • Ausschluss von Patienten mit klinischen Schüben Sensitivitätsanalysen des sekundären Endpunkts Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung): <ul style="list-style-type: none"> • Einfluss der frühen Progression Ausschluss von Patienten mit klinischen Schüben • Auswertung mit PP-Population • Verschiedene Ersetzungsmethoden fehlender Beobachtungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Imputation ○ Ohne Multiple Imputation • Auswertung einschließlich Progression nach Behandlungsabbruch (analog zum primären Endpunkt) • Imputation wegen Ausschluss (analog zum primären Endpunkt) • Auswertung ohne bestätigte Behinderungsprogression (CDP) mit 30-tägigem Patientendatenbericht nach vorangegangener initialer Behinderungsprogression (IDP) oder zwischen IDP und CDP (analog zum primären Endpunkt) Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Safety-Population. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv in jedem Studienarm zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Endpunkte Zeit bis zur Behinderungsprogression mittels EDSS (12 und 24 Wochen-Bestätigung), Änderung des Timed 25-foot Walk Tests seit Studienbeginn, Änderung des T2 Läsionsvolumens seit Studienbeginn und prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens von Woche 24 zu Woche 120 wurden folgende Subgruppen analysiert: <ul style="list-style-type: none"> Alter (≤ 45 Jahre; > 45 Jahre) Geschlecht (männlich; weiblich) EDSS als Maß der Krankheitsschwere ($\leq 5,5$; $> 5,5$) Geografische Region (USA; RoW) Körpergewicht (≤ 75 kg; > 75 kg) Body Mass Index (BMI) (< 25 kg/m²; ≥ 25 kg/m²) Zeit seit Beginn der MS Symptome (≤ 3 Jahre; 3 bis ≤ 5 Jahre; 5 bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre) Gd-anreichernde T1 Läsionen zu Studienbeginn (Ja; Nein) Vorbehandlung mit MS-Medikamenten mit Ausnahme von Corticosteroiden (Ja; Nein)
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 	<ul style="list-style-type: none"> a) Anzahl der <u>randomisierten</u> Patienten <ul style="list-style-type: none"> Ocrelizumab (N = 488) BSC (N = 244) b) Anzahl der <u>behandelten</u> Patienten <ul style="list-style-type: none"> Ocrelizumab (N = 482) BSC (N = 243) c) Anzahl der <u>ausgewerteten</u> Patienten <ul style="list-style-type: none"> Ocrelizumab (N = 487) BSC (N = 244)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (erster Patienten randomisiert): 03.03.2011 letzter Patienten randomisiert: 27.12.2012 klinischer Datenschnitt: 24.07.2015 Doppelblinde Phase: Behandlungsdauer: 120 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 48 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplant abgeschlossen
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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ORATORIO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: ORATORIO (1)	A
Registereinträge: WHO ICTRP Search Portal (43, 44); clinicaltrials.gov (42),	B
Publikation: Montalban et al. 2016 (41)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, verblindete, parallele Gruppenzuteilung im Verhältnis 2:1 zu Ocrelizumab (Infusion 600 mg alle 24 Wochen) oder BSC (Placebo-Infusion alle 24 Wochen). Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
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 2:1 (Ocrelizumab im Vergleich mit BSC) 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 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 interaktiven 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte 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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) 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. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für erwachsene Patienten mit früher PPMS typisch sind, 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 interaktiven Sprach- und Webdialogsystems adäquat durchgeführt. Es handelte sich um eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Fortschreiten der Behinderung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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. Zudem hatten die EDSS-Endpunkterheber keinen Zugang zu den Patientendaten. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen 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:

Die Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Ocrelizumab: 487/488 (99,8%) im Vergleich mit Placebo: 244/244 (100%)). Die Zensierung war angemessen.

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 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einem Wert zu Studienbeginn aufweisen. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als ein Nichterreichen der MID, also Nichtereignis, gewertet (Non-Responder-Imputation). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 120 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:

Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein relativ hoher und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Imputationsanteil.

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. Die Hauptanalyse wurde an allen randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Imputationsanteil. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einem Wert zu Studienbeginn aufweisen. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als ein Nichterreichen der MID, also Nichtereignis, gewertet (Non-Responder-Imputation). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 120 den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

A, B, C

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein relativ hoher und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Imputationsanteil.
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. Die Hauptanalyse wurde an allen randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Imputationsanteil. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip mit Patienten, die einem Wert zu Studienbeginn aufweisen. Fehlende Werte zu Woche 120 wurden als ein Nichterreichen der MID, also Nichtereignis, gewertet (Non-Responder-Imputation). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 120 den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

A, B, C

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:

Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Imputationsanteil.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde an allen randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklauf- und Abbruchquote ergab sich ein zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Imputationsanteil. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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. Zudem waren die behandelnden Personen auch bzgl. bestimmter Laborparameter, die eine Zuordnung zu einer der beiden Behandlungsarme ermöglichen könnte, 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:

Die vollständige Auswertung der Verträglichkeitseindpunkte wurde auf Basis der Safety-Population Population als „as treated“ adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Ocrelizumab: 486/488 (99,6%) im Vergleich mit Placebo: 239/244 (98,0%)). Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Ocrelizumab oder BSC unabhängig ihrer Randomisierung erhielten

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 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 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ORATORIO ist eine randomisierte, verblindete, Placebokontrollierte Phase III-Studie. 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. Zudem waren die behandelnden Personen auch bzgl. bestimmter Laborparameter, die eine Zuordnung zu einer der beiden Behandlungsarme ermöglichen könnte, 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 als niedrig eingestuft.

Anhang 4-G: Abbildungen zu Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Kaplan-Meier-Kurven

Fortschreiten der Behinderung

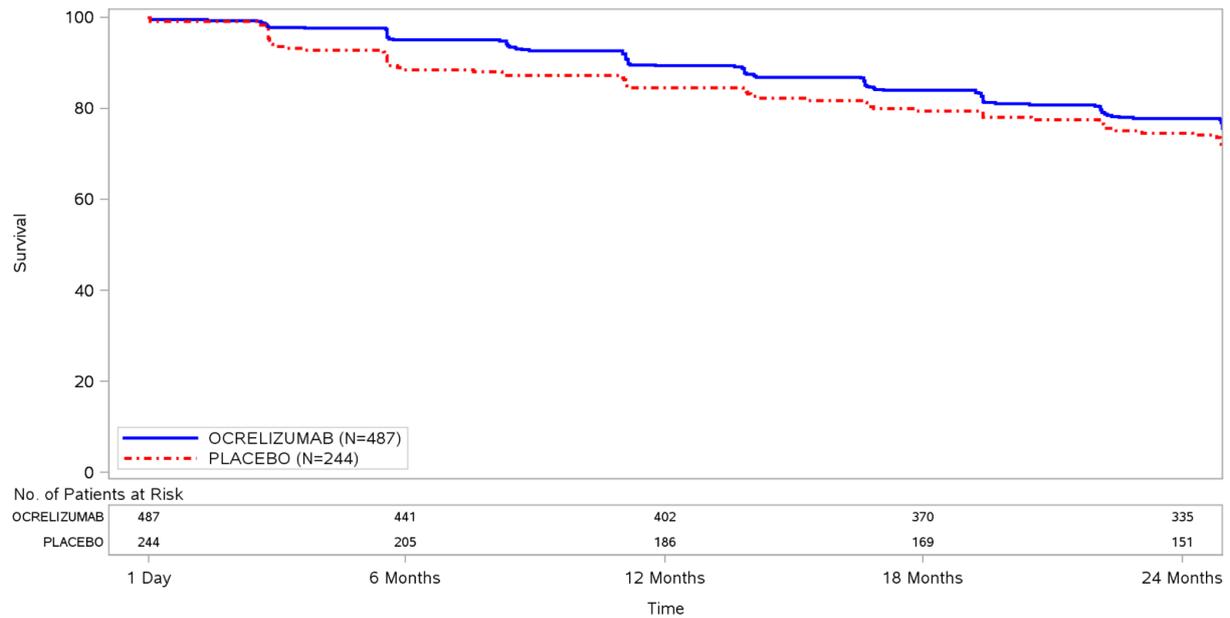
Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)

POPULATION: ITT (excl. patient with missing baseline EDSS)

ENDPOINT: 'CDP for 24 Weeks'

STUDY: WA25046

Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422j.pbe/j25046a.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDP24_ITBEDSS_046.pdf
19JUL2017 18:38

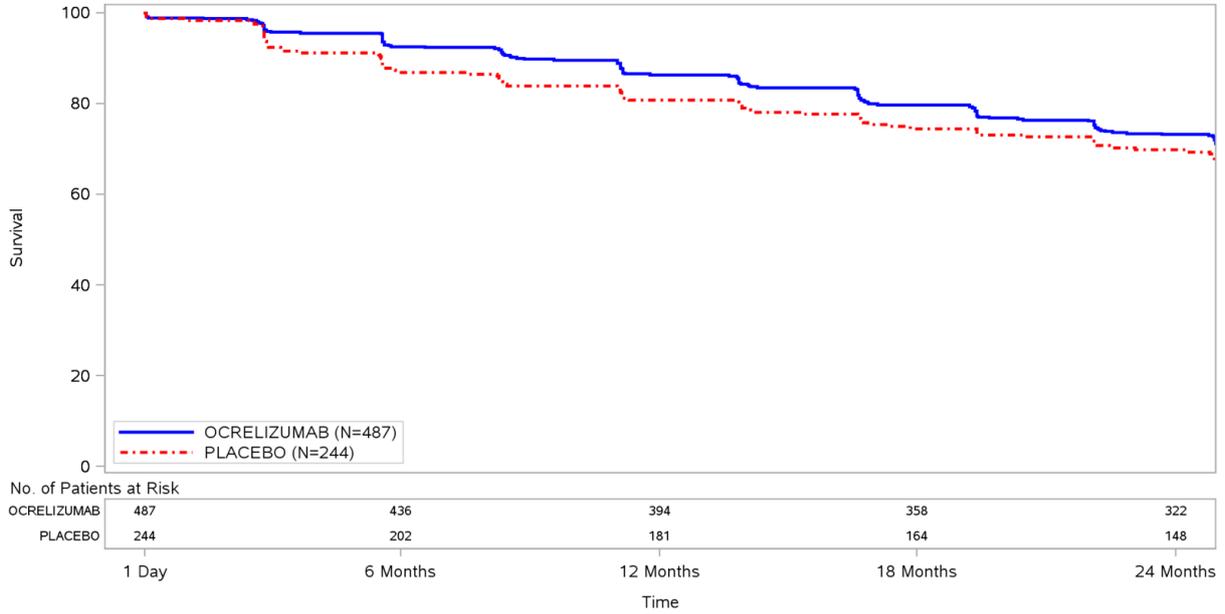
Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)

POPULATION: ITT (excl. patient with missing baseline EDSS)

ENDPOINT: 'CDP for 12 Weeks (With Imputation)'

STUDY: WA25046

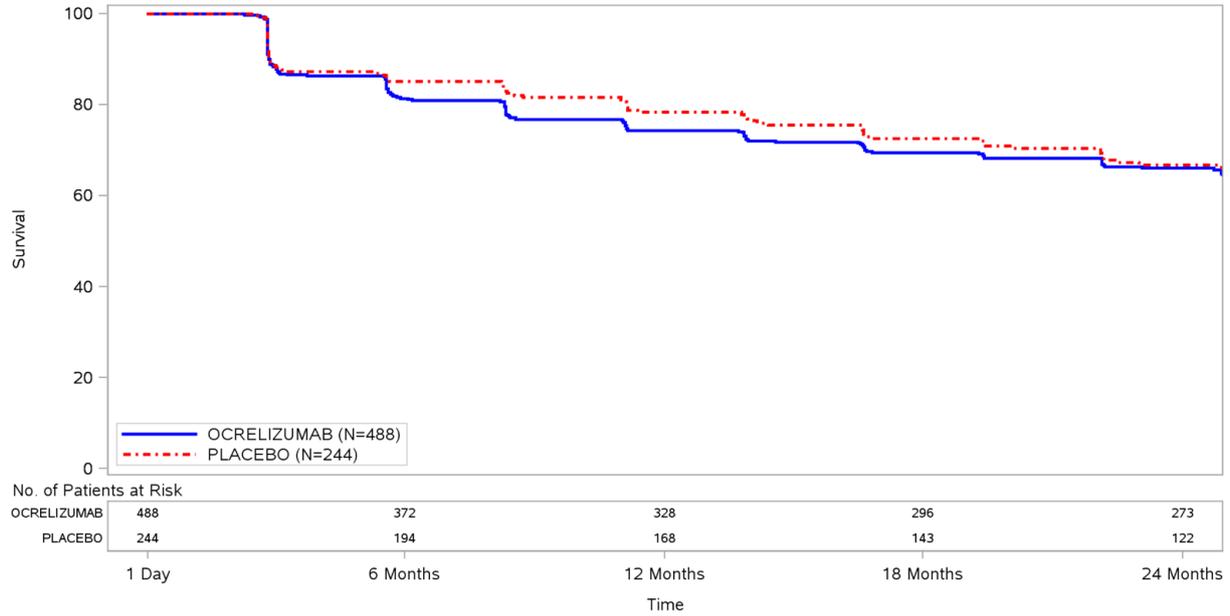
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422j.pbe/f25046a.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_CDPW12_ITBEDSS_046.pdf
19JUL2017 18:25

Zeit bis MSFC-24-Z-Score-Progression

POPULATION: ITT
ENDPOINT: 'MSFC sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'
STUDY: WA25046
Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422j.pbe/fj25046a.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_DMSFC24_IT_046.pdf 17MAY2017 10:16

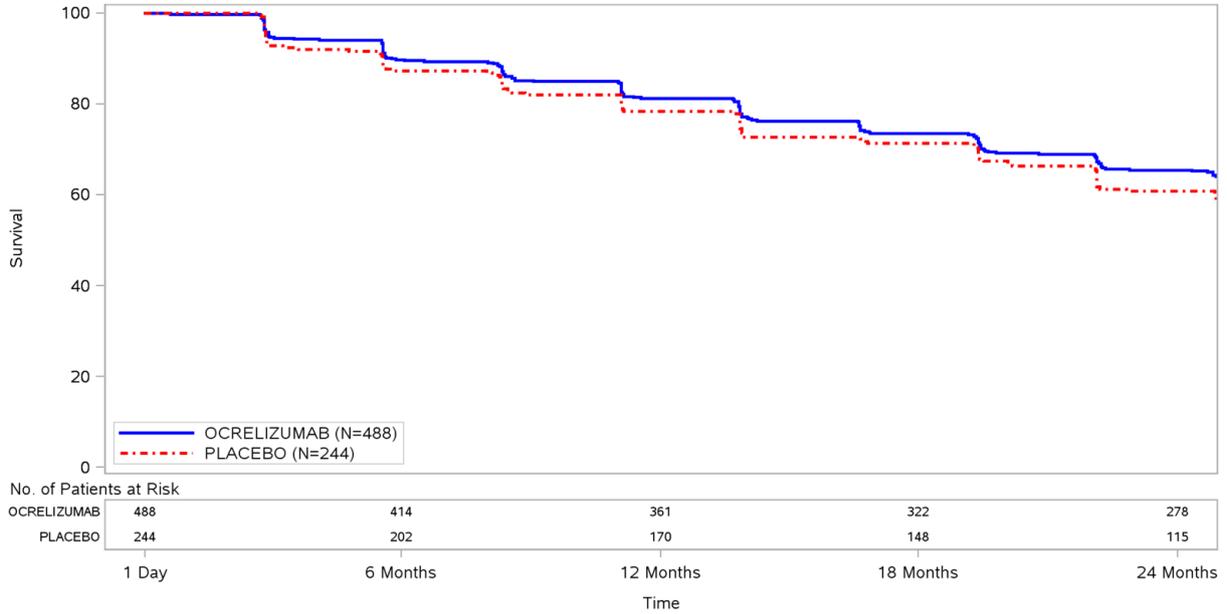
Zeit bis MSFC-24-T25-FW-Progression

POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20 percent increase in 25 foot walk sustained for 24 weeks'

STUDY: WA25046

Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422j.pbe/j25046a.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A25WC24_IT_046.pdf 17MAY2017 16:28

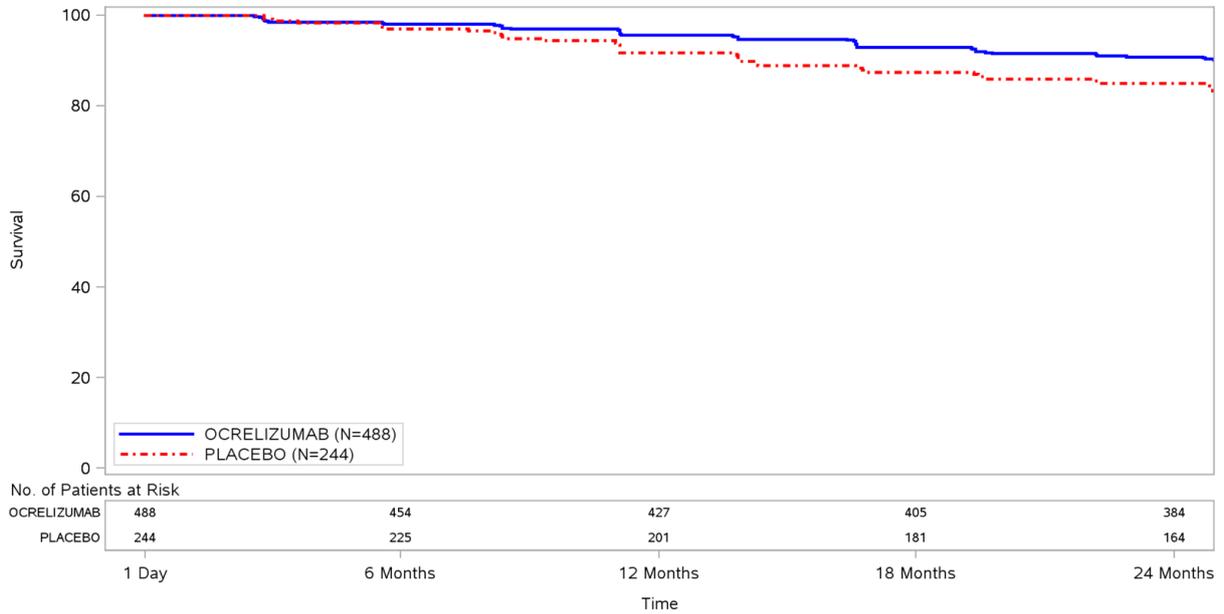
Zeit bis MSFC-24-9-HPT-Progression

POPULATION: ITT

ENDPOINT: '20 percent increase in 9 hole peg test sustained for 24 weeks'

STUDY: WA25046

Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422j.pbe/j25046a.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_A9HPC24_IT_046.pdf 17MAY2017 10.14

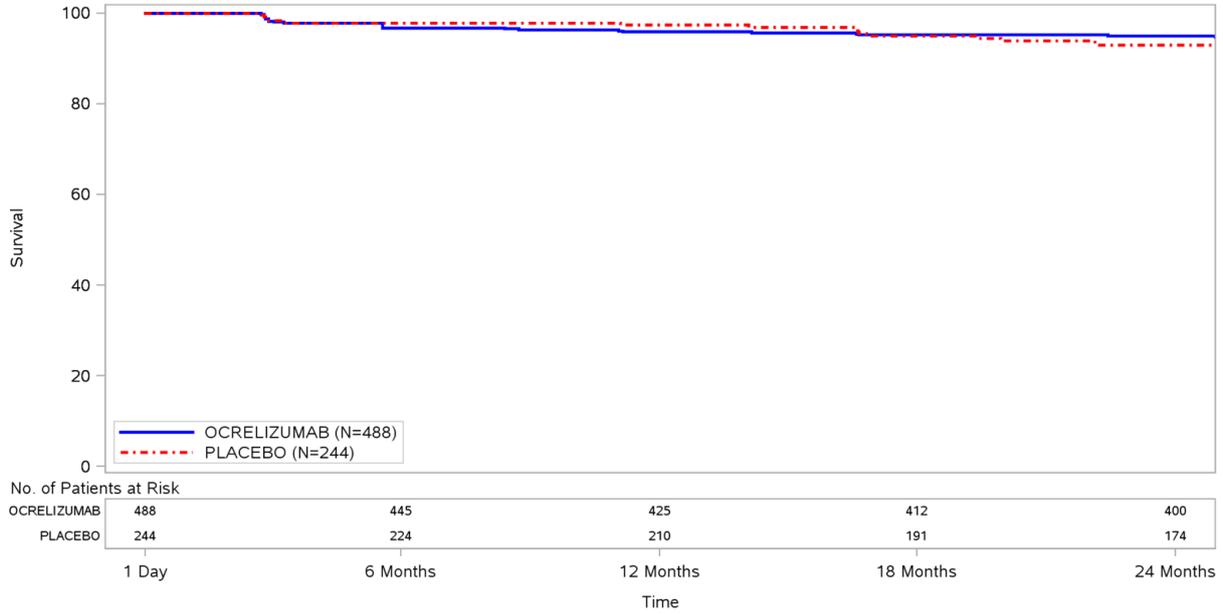
Zeit bis MSFC-24-PASAT-Progression

POPULATION: ITT

ENDPOINT: 'PASAT sustained 20 percent decrease (24 Weeks)'

STUDY: WA25046

Kaplan Meier Plot



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422z.pbe/cdt3422_e_km_g.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3422j.pbe/j25046a.pbe/reports/cdt3422_e_km_g_PASD24_IT_046.pdf 17MAY2017 10:17