

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. Mai 2018
Stellungnahme zu	Ocrelizumab (Multiple Sklerose), Nr. 619, A18-06, Version 1.0, Stand: 27.04.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Bei der primär und sekundär progredienten Form der MS spielen auch neurodegenerative Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese (2;3). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (4): Hier geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz findet man bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen (5;6).</p> <p>Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden, (a) klinisch isolierte Symptome, (b) die schubförmige MS (RMS), (c) die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie (d) die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) (1).</p> <p>Seit Februar 2018 steht mit Ocrelizumab ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit RMS oder mit der frühen Form der PPMS zur Verfügung (7).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><u>Fragestellungen</u></p> <table border="1" data-bbox="329 560 1220 1011"> <thead> <tr> <th data-bbox="329 560 450 635">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 560 842 635">Indikation</th> <th data-bbox="842 560 1220 635">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="329 635 450 818">1</td> <td data-bbox="450 635 842 818">Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</td> <td data-bbox="842 635 1220 818">IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="329 818 450 978">2</td> <td data-bbox="450 818 842 978">Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie^b</td> <td data-bbox="842 818 1220 978">Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="329 978 450 1011">3</td> <td data-bbox="450 978 842 1011">Erwachsene mit früher PPMS</td> <td data-bbox="842 978 1220 1011">Best Supportive Care^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="329 1011 1220 1098">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="329 1098 1220 1177">b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen.</p> <p data-bbox="329 1177 1220 1257">c: Als „Best Supportive Care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p data-bbox="329 1257 1220 1310">IFN beta: Interferon-beta; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose; RMS: schubförmige Multiple Sklerose</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	3	Erwachsene mit früher PPMS	Best Supportive Care ^c	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a												
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung												
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)												
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best Supportive Care ^c												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden vom G-BA drei Fragestellungen definiert und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt (s. o.).</p> <p>1) Erwachsene mit aktiver schubförmiger MS (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RMS1): Als ZVT für diese Indikation wird Interferon (IFN) beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung bestimmt.</p> <p>Diese Auswahl ist für die hier genannte Indikation angemessen; es ist aber nicht nachvollziehbar, warum nicht auch Teriflunomid und Dimethylfumarat in Betracht gezogen wurden.</p> <p>2) Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (RMS2): Als ZVT für diese Indikation wird Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) bestimmt.</p> <p>Die Auswahl von Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab ist für die hier genannte Indikation angemessen. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat) ist nicht angemessen, da nur die Umstellung auf ein stärker wirksames krankheitsmodifizierendes Prinzip für die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betroffenen Patienten eine erfolgversprechendere Strategie darstellt. Dies entspricht auch den dementsprechend aktuellen Therapieleitlinien, die für diese Patienten keinen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika empfehlen (8;9).</p> <p>3) Erwachsene mit früher primär progredienter MS (PPMS): Als ZVT für diese Indikation wird „Best Supportive Care“ (BSC) bestimmt, d. h. die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Da es keine nachgewiesenen wirksamen Medikation zur Behandlung der PPMS gibt, ist diese Vergleichstherapie angemessen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA für alle drei Fragestellungen. Die AkdÄ weist darauf hin, dass IFN beta-1a als Vergleichsmedikation in den vom pU durchgeführten Studien Opera I und II verwendet wurde. Es ist daher eine Studie zu fordern, die einen direkten Vergleich mit Fingolimod oder Natalizumab oder Alemtuzumab für diese Patienten erlaubt.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen wurden für RMS (Fragestellungen 1 und 2) zwei Studien, OPERA I und II, herangezogen (10). Ein identisches Studiendesign erlaubte die individuellen, nicht aggregierten Daten zusammenzuführen als „Individual Patient Data (IPD)-Metaanalyse“. Es handelt sich um multizentrische Studien der Phase III zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit RMS.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen bei PPMS (Fragestellung 3) wurde die ORATORIO-Studie herangezogen (11), eine multi-zentrische, doppelblinde, zweiarmige, 2:1 randomisierte Studie (Ocrelizumab 600 mg i.v. – Placebo) der Phase III.	
	<p><u>OPERA-I- und -II-Studie</u></p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>Die Einschlusskriterien der OPERA-I- und -II-Studie für RMS entsprechen den üblichen Standards für Zulassungsstudien: RMS-Diagnose nach den überarbeiteten McDonald-Kriterien (2010), Alter: 18–55 Jahre, mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren oder mindestens ein dokumentierter Schub im letzten Jahr vor dem Screening (aber nicht innerhalb 30 Tage vor dem Screening), neurologisch stabil (≥ 30 Tage), EDSS: 0–5,5, MRT-Aufnahme mit dokumentierten MS-typischen Anomalitäten.</p> <p>Problematisch ist bei OPERA I und II der Einschluss von Patienten, die bereits mit IFN beta vortherapiert waren und dann eine 50-prozentige Chance hatten, erneut auf ein Beta-Interferon randomisiert zu werden. Dies birgt ein hohes Verzerrungspotenzial zugunsten von Ocrelizumab.</p> <p>Design</p> <p>OPERA I und OPERA II sind identisch geplante Phase-III-Studien: randomisiert, verblindet, parallel, Doppel-Dummy-Design, aktiv kontrolliert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in die Studienarme mit Ocrelizumab bzw. IFN beta-1a (Ocrelizumab 600 mg i.v. und IFN beta-1a 44 µg s.c.). Beide Studien schließen Patienten mit und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ohne vorangehende Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln für die Indikation MS ein. Das Design erscheint zunächst sowohl für die Zulassung als auch zur Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet, problematisch ist aber der Einschluss von IFN-beta-vorbehandelten Patienten.</p> <p>Studiendauer</p> <p>Die Studiendauer betrug jeweils 96 Wochen mit einer Nachbeobachtung von mindestens 24 Wochen. Diese Studiendauern sind angemessen zur Beurteilung der Wirksamkeit.</p> <p>Dosierung</p> <p>Es wurde lediglich eine Dosis Ocrelizumab von 600 mg i.v., zumeist aufgeteilt auf zwei Infusionen, alle 24 Wochen untersucht. Eine konventionelle Dosisfindung wurde nicht vorgenommen, was aufgrund der komplexen Dosis- und Zeit-Wirkungsbeziehung gerechtfertigt erscheint. Zur Dosisfindung wurde eine Phase-II-Studie, die 600 mg mit 1000 mg Ocrelizumab verglich und Erfahrungen aus Studien für andere Indikationen herangezogen.</p> <p>Messinstrumente</p> <p>Die Messinstrumente zur Ermittlung der primären und sekundären patientenrelevanten Endpunkte der Studien OPERA I und II und ORATORIO (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Fatigue, Depression) sind validiert, entsprechen dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III und sind zur Ermittlung eines Zusatznutzens angemessen. Das gleiche gilt für die MRT-Parameter, die in den Studien erhoben, aber nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen wurden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Statistische Auswertung</p> <p>Es wird die Intent-to-treat(ITT)-Population ausgewertet. Die statistische Auswertung ist in den meisten Aspekten angemessen.</p> <p>Weitere Aspekte</p> <p>Das Fehlen eines Placebo-Armes schränkt die Beurteilung der Wirkstärke von Ocrelizumab ein, ist aber gerechtfertigt, da die Studie auch Patienten einschließt, die trotz vorangehender immunmodulatorischer Therapie hohe Krankheitsaktivität aufweisen.</p> <p>Das Fehlen einer zweiten krankheitsmodifizierenden Vergleichsmedikation mit höherer Aktivität schränkt die Aussagefähigkeit der Studie ein.</p> <p>Studienpopulation</p> <p>In den OPERA-Studien (RMS) betrug das Lebensalter im Mittel etwa 37 Jahre, die Zeit seit der Diagnosestellung etwa vier Jahre, die Schubrate im Jahr vor Studienbeginn 1,3. Etwa 70 % der Patienten wurden noch nicht mit krankheitsmodifizierenden Mitteln behandelt. Diese Population ist für Zulassungsstudien und zur Ermittlung eines Zusatznutzens angemessen.</p> <p>Es wurden zahlreiche Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die angemessen und relevant sind.</p>	
	<p><u>ORATORIO-Studie</u></p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>ORATORIO schloss Patienten in einem frühen Stadium der RRMS ein: nicht älter als 55 Jahre, ein EDSS von 3,0 bis maximal 6,5 und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (EDSS \leq 5,0) und weniger als 15 Jahre (EDSS $>$ 5,0).</p> <p>Problematisch ist die Tatsache, dass eine Progression der Erkrankung im EDSS nicht als Voraussetzung für den Studieneinschluss verlangt wurde, was vermutlich mit ein Grund dafür war, dass auch in der Placebo-Gruppe mehr als 60 % der Patienten in der Studie nicht progredient waren, wodurch das absolute Delta der Progressionsraten (primärer Endpunkt: 12 Wochen bestätigte Behinderungsprogression) mit nur 6,4 % gering und in der Gesamtgruppe nicht klinisch relevant war. Somit deckt die Studienpopulation nur einen Teil der von PPMS betroffenen Gesamtpopulation ab. Die Zulassung wurde daher auf frühe PPMS beschränkt (7).</p> <p>Design</p> <p>ORATORIO ist eine placebokontrollierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie mit einer Randomisierung 2:1 (Ocrelizumab: Placebo); beide Gruppen erhielten BSC. Das Design von ORATORIO ist nicht optimal, da eine Progression vor Einschluss nicht verlangt war, die Studie aber das Ziel hatte, eine Reduktion des Progressionsrisikos bzw. der Zahl progredienter Patienten mit PPMS zu belegen.</p> <p>Studiendauer</p> <p>Die Studiendauer umfasste mindestens 120 Wochen mit einem Safety Follow-up von mindestens 48 Wochen nach der letzten Infusion. Für die PPMS ist das die kürzeste vertretbare Studiendauer, drei Jahre wären vorzuziehen. Wie bei allen Neuzulassungen ist eine endgültige Beurteilung der Sicherheit erst nach längerer Behandlungs- und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4B, S. 56, 58, Tab. 4-18, 4-19</p>	<p>Nachbeobachtungszeit sowie nach Behandlung einer größeren Anzahl von Patienten möglich.</p> <p>Dosierung</p> <p>S. o. unter OPERA-I- und -II-Studie.</p> <p>Messinstrumente</p> <p>Die nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression als primärer Endpunkt bei ORATORIO als Messinstrument ist problematisch, da die Erkrankung häufig Fluktuationen aufweist und kurzfristige Untersuchungen der Behinderungsprogression eher zu einer Überschätzung der langfristigen Behinderungsprogression führen (12). Eine bestätigte Behinderungsprogression nach 12 Monaten als primärer Endpunkt wäre angemessen gewesen.</p> <p>Statistische Auswertung</p> <p>Da die Rate der Drop-outs in der Placebo-Gruppe mit 34 % viel höher war als mit 21 % in der Ocrelizumab-Gruppe, die ausgeschiedenen Patienten aber als progredient berücksichtigt wurden (sog. „imputed events“) könnte dies zu einer erheblichen Verzerrung in Form einer Überschätzung des Ocrelizumab-Effektes führen (13). Allerdings hatte nur ein kleiner Teil der Drop-outs eine initiale Behinderungsprogression, die später nicht bestätigt werden konnte: Ocrelizumab-Arm n = 16 (3,3 %), BSC-Arm n = 16 (6,6 %).</p> <p>In der ORATORIO-Studie wurden bei der Analyse des Endpunktes „Zeit bis CDP-24“ (CDP: Confirmed disability progression; bestätigte Behinderungsprogression) nach 24 Wochen in der Placebo-Gruppe doppelt so viele fehlende Werte imputiert wie in der Behandlungsgruppe (Vergleich CDP-24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Dossier pU Modul 4B, S. 56</p>	<table border="1" data-bbox="331 427 1223 639"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 427 1223 459">CDP 24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B</th> </tr> <tr> <th data-bbox="331 459 624 496"></th> <th data-bbox="624 459 920 496">Placebo (N)</th> <th data-bbox="920 459 1223 496">OCR (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 496 624 533">mit Imputation</td> <td data-bbox="624 496 920 533">87/244</td> <td data-bbox="920 496 1223 533">144/487</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 533 624 569">ohne Imputation</td> <td data-bbox="624 533 920 569">71/244</td> <td data-bbox="920 533 1223 569">128/487</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 569 624 606">Differenz</td> <td data-bbox="624 569 920 606">16</td> <td data-bbox="920 569 1223 606">16</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 606 624 639">Prozentualer Anteil</td> <td data-bbox="624 606 920 639">6,56 %</td> <td data-bbox="920 606 1223 639">3,29 %</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 659 1223 1161"> Auf Seite 56 des Moduls 4B heißt es: „[...] 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.“ </p> <p data-bbox="331 1185 1223 1350"> Bei den imputierten Werten handelt es sich also nicht klassisch um fehlende Werte, da die Behinderungsprogression bereits dokumentiert wurde und nur die Bestätigung dieser Dokumentation noch ausstand. Daher erscheint es sinnvoll, diese Patienten als „Zielereignis eingetreten“ zu werten. Unklar ist aber, wie lange die Zeit zwischen </p>	CDP 24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B				Placebo (N)	OCR (N)	mit Imputation	87/244	144/487	ohne Imputation	71/244	128/487	Differenz	16	16	Prozentualer Anteil	6,56 %	3,29 %	
CDP 24-Werte aus Tab. 4-18 und 4-19 des Moduls 4B																				
	Placebo (N)	OCR (N)																		
mit Imputation	87/244	144/487																		
ohne Imputation	71/244	128/487																		
Differenz	16	16																		
Prozentualer Anteil	6,56 %	3,29 %																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier-be- wertung, S. 95</p>	<p>Dokumentation des Behinderungsprogress und der EDSS-Bestätigung üblicherweise ist. Wenn zwischen diesen beiden Ereignissen eine lange Zeitspanne liegen kann, dann ist das Verzerrungspotenzial als höher einzustufen, da dann die wahre Ereigniszeit von der Zeit des Studienaustritts potenziell sehr abweichen kann (s. auch (13)).</p> <p>Weitere Aspekte</p> <p>S. o. unter OPERA-I- und II-Studie.</p> <p>Studienpopulation</p> <p>In der ORATORIO-Studie (PPMS) betrug das Lebensalter der Patienten im Mittel etwa 44 Jahre, ca. 40 % hatten eine Krankheitsdauer von < 5 Jahren, nur 15–17 % waren länger als 10 Jahre erkrankt. Nur 11–12 % waren mit krankheitsmodifizierenden Mitteln behandelt worden. Der Anteil der Männer war mit ca. 50 % erwartungsgemäß höher als in den OPERA-Studien. Diese Population ist für eine Zulassungsstudie und zur Ermittlung eines Zusatznutzens ebenfalls angemessen, allerdings befinden sich die Patienten in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung.</p> <p>Es wurden zahlreiche Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die angemessen und relevant sind.</p> <p>Gemäß der Dossierbewertung des IQWiG zählte in der ORATORIO-Studie die Präsenz von Gadolinium-aufnehmenden Läsionen nicht zu den präspezifizierten Subgruppen. Aus diesem Grund wird diese Subgruppe vom IQWiG nicht weiter berücksichtigt, während die EMA Ergebnisse ausweist, die nach Gadolinium-Aufnahme und Alter stratifiziert werden ((14), S. 130). Es bleibt zudem unklar, weshalb das</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG für Geschlecht und Alter keinen modifizierenden Effekt ausweist, dies steht im Gegensatz zum Dossier der FDA (15).	
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Sie sind patientenrelevant, jedoch weichen primäre und sekundäre Endpunkte von denen in den entsprechenden Publikationen ab. Es wurden jeweils zahlreiche Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt, die oft im Gegensatz zur jeweiligen Hauptanalyse signifikante Unterschiede aufwiesen, deren Relevanz aber bei nicht signifikanter Hauptanalyse oft fraglich bleibt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden nur folgende patientenrelevante Endpunkte der oben genannten Studien berücksichtigt: Krankheitsschübe (RMS1, RMS2), Fortschreiten der Behinderung, Fatigue, Depression (RMS1, RMS2), Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit, Todesfälle.</p> <p><u>OPERA-I- und -II-Studie</u></p> <p>Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate, sekundäre und exploratorische Endpunkte waren Fortschreiten der Behinderung bestätigt nach 12 und 24 Wochen, Verbesserung der Behinderung nach 12 Wochen, Multiple Sclerosis Functional Composite-Score (MSFC), Veränderung der körperlichen Summenskala des Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36), sowie zahlreiche neuroradiologische Parameter einschließlich Veränderung des Hirnvolumens und fehlender Evidenz für Krankheitsaktivität (NEDA).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mortalität</p> <p>Der Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Medikationen existieren, die z. T. eine recht hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für neue Wirkstoffe mit vergleichbarer Wirksamkeit zu fordern. Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität noch nicht ausgeschlossen werden. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen.</p> <p>Die vorgelegten Daten begründen keinen Zusatznutzen.</p> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschübe • Fortschreiten der Behinderung • Fatigue • Depression (ermittelt mit CES-D-Skala) • Gesundheitszustand • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Todesfälle <p>Folgende Wirkungen wurden für die beiden Populationen dokumentiert.</p> <p><u>RMS1</u></p> <p>Ocrelizumab hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit IFN beta-1a, es führt zu einer 42-prozentigen Reduktion der jährlichen Schubrate (p-Wert < 0,0001). dieses wird durch Sensitivitäts-/ergänzende Analysen bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ocrelizumab führt zu einer 36-prozentigen Reduktion des Risikos einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression ($p = 0,0187$). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzende Analysen unterstützt.</p> <p><u>RMS2</u></p> <p>Ocrelizumab führt im Vergleich zu IFN beta-1a zu einer 64-prozentigen Reduktion der jährlichen Schubrate ($p = 0,0007$). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitäts-/ergänzende Analysen unterstützt.</p> <p>Ocrelizumab erhöht die Wahrscheinlichkeit für Schubfreiheit um 27 % ($p = 0,0099$).</p> <p>Das Fortschreiten der Behinderung wird nicht signifikant beeinflusst; hier besteht lediglich ein Trend zur Verbesserung. Entsprechend dem CHMP-Assessment der EMA (14) weisen Patienten unter 40 Jahren bei Behandlung mit Ocrelizumab verglichen mit IFN beta-1a eine deutlichere Reduktion der jährlichen Schubrate auf ($p = 0,0985$) (14).</p> <p><u>ORATORIO-Studie</u></p> <p>Primärer Endpunkt war das Fortschreiten der Behinderung bestätigt nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren: Fortschreiten der Behinderung bestätigt nach 24 Wochen, MSFC-basierte Analysen der Gehstrecke, SF-36 Physical Component Summary Score, Veränderung des Gesamtvolumens der T2-gewichteten Läsionen und Veränderung des Hirnvolumens.</p> <p>Mortalität</p> <p>S. o. unter OPERA-I- und -II-Studie.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Behinderung • Fatigue • Depression (erfasst als unerwünschtes Ereignis (UE)) • Gesundheitszustand • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Todesfälle <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Sie sind patientenrelevant, jedoch weichen primäre und sekundäre Endpunkte von denen in den entsprechenden Publikationen ab. Es wurden jeweils zahlreiche Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt, die oft im Gegensatz zur jeweiligen Hauptanalyse signifikante Unterschiede aufwiesen, deren Relevanz aber bei nicht signifikanter Hauptanalyse oft fraglich bleiben. Folgende Wirkungen wurden für die verschiedenen Populationen dokumentiert:</p> <p><u>PPMS</u></p> <p>Es wurde die nach 24 (und 12) Wochen bestätigte Behinderungsprogression (CDP-24, CDP-12) ermittelt. Die Ergebnisse für Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo (% mit Progression) waren:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ocrelizumab</th> <th>Placebo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)</td> <td>29,6 %</td> <td>35,7 %</td> <td>p = 0,0365</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)</td> <td>26,3 %</td> <td>29,1 %</td> <td>p = 0,1884</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)</td> <td>32,9 %</td> <td>39,3 %</td> <td>p = 0,0321</td> </tr> </tbody> </table>		Ocrelizumab	Placebo		Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)	29,6 %	35,7 %	p = 0,0365	Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)	26,3 %	29,1 %	p = 0,1884	Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)	32,9 %	39,3 %	p = 0,0321			
	Ocrelizumab	Placebo																		
Zeit bis CDP-24 (mit Imputation)	29,6 %	35,7 %	p = 0,0365																	
Zeit bis CDP-24 (ohne Imputation)	26,3 %	29,1 %	p = 0,1884																	
Zeit bis CDP-12 (mit Imputation)	32,9 %	39,3 %	p = 0,0321																	
<p>Die Bestätigung der Krankheitsprogression nach 12 Wochen ist als zu kurz und unsicher anzusehen. Die Wirksamkeit gemessen mit CDP-24 ist abhängig von der Imputation der Daten und somit nicht robust.</p> <p>Die Zeit bis zur MSFC-24-9-HPT-Progression (MSFC-9-Hole-Peg Test) ist laut Bewertung des IQWiG kein übliches und validiertes Instrument zur Bestimmung der Behinderungsprogression.</p> <p>Die Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht außer Frage; sie wurde mit dem SF-36 gemessen.</p> <p>Die Studien OPERA I und II (RMS) unterscheiden sich in den Ergebnissen zur Lebensqualität. In der Metaanalyse beider Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Ocrelizumab gegenüber der Vergleichsmedikation für nicht vorbehandelte Patienten (RMS1), nicht jedoch für Patienten, die eine krankheitsmodifizierende Therapie erhielten (RMS2).</p> <p>Fatigue und Depression sind patientenrelevante Endpunkte. Bei RMS-Patienten wurden keine signifikanten Effekte von Ocrelizumab gefunden; es kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>ORATORIO-Studie (PPMS): Weder in der körperlichen noch in der mentalen Summenskala des Fragebogens SF-36 zur Lebensqualität</p>																				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Vergleichstherapie. Lediglich ergänzende Analysen und Einzelkomponenten des Fragebogens ergeben signifikante Effekte.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand aus Sicht des Patienten wurde anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) erfasst. Dieser Endpunkt ist patientenrelevant. Ocrelizumab hatte bei nicht vorbehandelten Patienten (RMS1) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu IFN beta-1a. Ocrelizumab führt zu einer 21-prozentigen Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Gesundheitszustands ($p = 0,0456$). Dieses entspricht einem geringen Zusatznutzen.</p> <p>Bei PPMS-Patienten ist der Anteil mit Progression in der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS; 20,2 Punkte, mit Imputation) in der Hauptanalyse nicht signifikant verändert. Lediglich in der ergänzenden Analyse zum „Anteil mit MFIS-Verbesserung“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu Placebo in den kognitiven, physischen und psychosozialen Subskalen. Ob dieses ein reproduzierbarer, robuster Effekt ist, der einen Zusatznutzen begründet, scheint nicht gesichert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>UE wurden nach Schweregrad entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 4.0) in Grad 1–5 und nach Kausalität klassifiziert. In den OPERA-Studien wies Ocrelizumab eine gute, mit IFN beta-1a vergleichbare Verträglichkeit auf.</p> <p>In der ORATORIO-Studie erwies sich Ocrelizumab als gut verträglich, in den Kategorien 1–3 und schwerwiegende UE (SUE) vergleichbar</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Placebo, in der Kategorie 4 mit etwas vermehrten UE (3,7 % vs. 1,7 % unter Placebo, nicht signifikant).</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in den OPERA-Studien mit einer Inzidenz von 6,9 % im Ocrelizumab-Arm und 8,2 % im IFN-beta-1a-Arm auf, ohne statistische signifikante Unterschiede. Die überwiegende Mehrzahl der SUE war behandelbar und klang im Verlauf der Studie ab oder war vollständig reversibel (Ocrelizumab 96,1 %, IFN beta-1a 95,1 %). Die meisten SUE fanden sich erwartungsgemäß in den Kategorien Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ocrelizumab: 1,3 %; IFN beta-1a: 2,9 %).</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen: Sie werden bei Ocrelizumab prophylaktisch mit einem Kortikosteroid und einem Antihistaminikum behandelt. Trotzdem treten sie mit 34,3 % signifikant häufiger auf als bei IFN beta-1a mit 9,7 %. Dem stehen vermehrte Reaktionen und Rötungen unter IFN beta-1a entgegen.</p> <p>Grippeähnliche Symptome: Diese treten erwartungsgemäß unter IFN beta-1a (21,4 %) häufiger als unter Ocrelizumab (4,6 %) auf ($p < 0,0001$). Auch Kopfschmerz und Myalgie sind unter IFN beta-1a signifikant häufiger als unter Ocrelizumab.</p> <p>Infektionen: Diese treten unter Ocrelizumab und IFN beta-1a gleich häufig auf, schwerwiegende Infektionen aber signifikant häufiger unter IFN beta-1a, Infektionen der Atemwege signifikant häufiger unter Ocrelizumab.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Malignome und Prä malignome: Hier bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Ocrelizumab und IFN beta-1a, allerdings eine leichte Tendenz zuungunsten von Ocrelizumab. Das CHMP (14) sieht eine "imbalance with regards to malignancies, which seem to be driven by a cluster breast cancer". Dieses bedarf der weiteren Beobachtung.</p> <p>Suizidgedanken und suizidales Verhalten: Es besteht kein Unterschied zwischen Ocrelizumab und IFN beta-1a (14).</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <p>Behandlungsabbrüche wegen UE wurden in den OPERA-Studien im Ocrelizumab-Arm bei 3,5 % und im IFN beta-1a-Arm bei 6,1 % der Patienten dokumentiert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0172$). In der ORATORIO-Studie wurden Behandlungsabbrüche wegen UE im Ocrelizumab-Arm bei 4,1 % der Patienten dokumentiert, unter Placebo bei 3,3 %.</p> <p>Todesfälle</p> <p>In den OPERA-Studien wurde im Ocrelizumab-Arm ein Suizid berichtet, im IFN-beta-1a-Arm ein Suizid und ein mechanischer Ileus.</p> <p>In der ORATORIO-Studie wurden im Ocrelizumab-Arm folgende UE vom Grad 5 dokumentiert: Lungenembolie, Pneumonie, Aspirationspneumonie und ein metastasiertes Pankreaskarzinom. Keines dieser Ereignisse wurde vom Studienarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Der Sponsor hat für Pneumonie und Aspirationspneumonie einen Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen. Es wurden keine sonstigen tödlichen Infektionen oder Malignome berichtet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im eingereichten Dossier wird nicht auf neuroradiologische Endpunkte eingegangen. Bemerkenswert sind aber die signifikant positiven Wirkungen von Ocrelizumab auf die Veränderung des Hirnvolumens und NEDA (10;11;16). Diese Endpunkte haben keine unmittelbare Patientenrelevanz, werden aber zunehmend als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (17) und kognitiver Beeinträchtigung angesehen (18).</p>	
	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG beurteilt Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens differenziert nach Patientenpopulationen (RMS1, RMS2 und PPMS) und Alter der Patienten (< 40 Jahre, > 40 Jahre). Für RMS1 wird ein beträchtlicher Zusatznutzen bei Patienten < 40 Jahre, aber nur ein geringer Zusatznutzen > 40 Jahre angenommen. Diese Beurteilung stützt sich auf die gegenüber der ZVT verminderten Schubhäufigkeit und das geringere Ausmaß von grippeähnlichen Symptomen.</p> <p>Für die Patientenpopulation RMS2 wird ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, auch basierend auf einer verminderten Schubhäufigkeit und dem geringeren Ausmaß vor allem der grippeähnlichen Symptome.</p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG bezüglich RMS1 und RMS2 zu.</p> <p>Für die Patientenpopulation PPMS wird vom IQWiG ein geringerer Nutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo konstatiert. Dies wird begründet mit einer fehlenden oder nicht belegten Wirksamkeit auf die Behandlungsprogression und negativen Effekten bezüglich nicht schwerwiegender Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass es angemessen ist, für die Patientenpopulation PPMS das Gesamtbild mit einem Trend zur Verbesserung der Behinderungsprogression in die Bewertung einzuschließen und zu berücksichtigen:</p> <p>Ocrelizumab ist die erste Medikation, die für die Indikation PPMS zugelassen wurde, zunächst von der FDA, jetzt auch von der EMA. In beiden Zulassungsbehörden ist diese Entscheidung kontrovers diskutiert und mit Spezialisten beraten worden. Angesichts der vorgelegten Daten und trotz der Tatsache, dass für PPMS nur eine Studie vorgelegt wurde, haben sich beide Institutionen für eine Zulassung auch für die Indikation frühe PPMS entschieden. Hierzu wurden klinische Expertise, pathophysiologische Erwägungen, neuroradiologische Daten und supportive Evidenz aus den beiden OPERA-Studien herangezogen. Ocrelizumab ist wirksam gegenüber der entzündlichen Komponente der MS, welche auch bei der PPMS noch eine gewisse Rolle spielt. In einer Analyse des CHMP (14) hatten Ocrelizumab und Rituximab bei Patienten < 51 Jahre mit Gadolinium-positiven Läsionen einen hochsignifikanten günstigen Effekt auf den Anteil der Patienten mit fortschreitender Behinderung (14).</p> <p>Bei Patienten mit PPMS hatte Ocrelizumab auch einen signifikanten Effekt auf den Volumenverlust des Gehirns und auf das Gesamtvolumen der Läsionen im T2-gewichteten MRI. Solche Parameter können für die Prognose durchaus relevant zu sein (19-21).</p> <p>Aus klinischer Sicht sollten zusätzlich die beiden folgenden Aspekte in die Bewertung einbezogen werden:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1) Effekt auf die Verzögerung der Behinderungsprogression in früher PPMS</p> <p>Das IQWiG widerspricht hier letztlich indirekt der Zulassung (s. o.) und erkennt den Nutzen von Ocrelizumab nicht an, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Effekte auf die Behinderungsprogression einmal signifikant (CDP24 mit Imputation) und einmal nicht signifikant (CDP24 ohne Imputation) sind und • das Ergebnis des MSFC-Z-Score nicht signifikant ist. <p>Zusätzlich erkennt das IQWiG die MSFCMID (minimal important difference) von 20 % nicht an, so sind auch alle MSFC-Komponenten nicht signifikant.</p> <p>Die beobachteten CDP- und MSFC-Effekte in früher PPMS können aber durchaus einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellen, zumal es zurzeit keine verfügbare Therapiealternative gibt.</p> <p>Ocrelizumab zeigt für Patienten mit früher PPMS bezüglich des Fortschreitens der Behinderung einen Zusatznutzen im Vergleich zur Gabe von symptomatischen und supportiven Therapien (auch unter Einbeziehung der methodischen Schwierigkeiten).</p> <p>Grundsätzlich stellt der Einfluss auf die Behinderungsprogression einen Fortschritt für Patienten mit PPMS dar, entscheidend ist die Selektion der Patienten und die Beurteilung des putativen Therapieerfolges. Die Imputation des primären Endpunkts muss als die relevante angesehen werden, sie wurde im CSR (clinical study report) präspezifiziert und Patienten mit PPMS zeigen selten Verbesserungen ihrer Behinderungsprogression (22).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Aussagekraft des MSCF-Z-Score ist aufgrund der Berechnungsmethodik unklar. Es ist deshalb sinnvoller, die MSFC-Komponenten als Ergänzung zum CDP zu betrachten, weil diese von unmittelbarer Patientenrelevanz sind.</p> <p>Die Betrachtung der Ergebnisse der MSFC-Komponenten zeigt, dass Ocrelizumab einen signifikanten Vorteil auf die Armfunktion im 9-Hole Peg Test (9-HPT) liefert (23).</p> <p>Die Aussagekraft des MSCF-Z-Score zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderung ist aufgrund der Berechnungsmethodik unklar. Es ist deshalb sinnvoller, die MSFC-Komponenten (Beine/Gehen, Arm-/Handfunktion, kognitive Funktionen) als Ergänzung zum CDP zu betrachten, weil diese von unmittelbarer Patientenrelevanz sind. Eine Verschlechterung der jeweiligen MSFC-Komponenten von 20 % stellt eine für alle Formen der MS validierte und etablierte patientenrelevante Veränderung dar (24-27). Die in ORATORIO-Studie veröffentlichte Wirkung von Ocrelizumab (11;23) auf die MSFC-Komponenten nach 24 Wochen bestätigter Verschlechterung ist neu und bisher für keine andere Therapie gezeigt. Auch die in der jetzt vorgelegten Analyse gezeigte positive Wirkung auf die Arm/Handfunktion kann als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. In der Gesamtschau zeigt sich daher ein grundsätzlich positiver Effekt von Ocrelizumab auf verschiedene Aspekte der Behinderung (auch unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen).</p> <p>2) Nebenwirkungsprofil von Ocrelizumab in der frühen PPMS</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird nur ein Teil der für Patienten mit PPMS relevanten Nebenwirkungen betrachtet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insbesondere Nebenwirkungen, bei denen Ocrelizumab einen Vorteil zeigt (Fatigue und Hämatome) werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Nebenwirkung Depression wird vom IQWiG als „nicht schwerwiegend“ eingeschätzt.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Ocrelizumab einen Schaden für Patienten darstellt. Auf Grundlage der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) wurde Ocrelizumab ein höherer Schaden attestiert. Jegliche IRR im Ocrelizumab-Arm sowie 97,9 % aller IRR im BSC-Arm waren allerdings vollständig reversibel. Im Ocrelizumab-Arm wurde bei fünf Patienten (1,2 %) eine IRR als SUE klassifiziert. IRR Grad 4 oder 5 traten nicht auf. 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 (11).</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG hinsichtlich des Zusatznutzens von Ocrelizumab gegenüber der ZVT in den Fragestellungen 1 (< 40 Jahre: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, ≥ 40 Jahre: Beleg für einen geringen Zusatznutzen) und 2 (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) zu. Bei Fragestellung 3 (Erwachsene mit früher PPMS) sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e Leitlinie – Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose – Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, Ergänzung August 2014.
2. Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 2017; 140: 527-546.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183-193.
4. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin* 2009; 17: 12-18.
5. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf (letzter Zugriff: 23. Mail 2018). Berlin, 7. Dezember 2017.
6. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt* 2014; 85: 990-998.
7. Roche Pharma AG: Fachinformation "Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2018.
8. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W et al.: Variations in multiple sclerosis practice within Europe – Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 35-44.
9. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al.: Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-234.
11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.: Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-220.
12. Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al.: Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 3287-3298.
13. Filippini G: Ocrelizumab appears to reduce relapse and disability in multiple sclerosis but quality of evidence is moderate. *Evid Based Med* 2017; 22: 215-216.

14. European Medicines Agency (EMA): Ocrevus® – Ocrelizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004043/WC500241126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000, EMA/790835/2017. London, 9. November 2017.
15. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review for regulatory action (Ocrevus – Ocrelizumab). Application number 761053Orig1s000: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053Orig1s000SumR.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). 28. März 2017.
16. Havrdova E, Arnold DL, Bar-Or A et al.: No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4: 2055217318760642.
17. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
18. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.
19. Popescu V, Agosta F, Hulst HE et al.: Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1082-1091.
20. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N et al.: Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 302-317.
21. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N: Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43-49.
22. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M et al.: Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008; 71: 624-631.
23. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.: Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 376: 209-220.
24. van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL et al.: Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler* 2010; 16: 604-610.
25. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP et al.: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 58: 1294-1296.
26. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA et al.: Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2009; 15: 984-997.
27. Hoogervorst EL, Kalkers NF, Cutter GR et al.: The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004; 10: 55-60.