

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ocrelizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver schubförmiger multipler Sklerose (RMS) sowie Patientinnen und Patienten mit früher primär progredienter multipler Sklerose (PPMS).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ocrelizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocrelizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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	<b>IFN-β 1a</b> oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>IFN-β 1a</b> oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care <sup>c</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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.

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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose

Der pU folgt der Festlegung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA und wählt für Fragestellungen 1 und 2 jeweils Interferon(IFN)-β 1a und für Fragestellung 3 Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapien aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Ergebnisse zu Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten**

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a bei therapienaiven und vorbehandelten mit nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1), werden die Studien OPERA I und II eingeschlossen.

#### ***Studiendesign***

Die Studien OPERA I und II haben ein identisches Design, die gleichen Einschlusskriterien sowie den gleichen statistischen Analyseplan. Die metaanalytische Auswertung beider Studien war präspezifiziert in den jeweiligen Studienprotokollen.

Die OPERA-Studien sind randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudien, die Ocrelizumab mit IFN- $\beta$  1a – subkutan (s. c.) appliziert – bei Patientinnen und Patienten mit RMS vergleicht. Beide Studien wurden etwa zeitgleich und weltweit in gleichen Regionen durchgeführt.

In die Studien eingeschlossen wurden erwachsene (18 bis 55 Jahre) Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 dokumentierte Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre oder 1 Schub innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten.

Insgesamt wurden 1656 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ocrelizumab (N = 827) oder IFN- $\beta$  1a (N = 829) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen behandelt. Die Behandlungsdauer in beiden Studien war 96 Wochen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindesten 48 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien ist die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

#### ***Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation***

Die für die Fragestellung 1 relevante Population umfasst nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für eine RMS erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulation vor.

Er bildet diese, indem er Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität von seinen Analysen ausschließt. Eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert der pU als mindestens ein Schub und / oder eine Gadolinium aufnehmende T1-Läsion (Gd-T1-Läsion) im Jahr vor Studienbeginn, trotz einer adäquaten Behandlung. Eine adäquate Therapie definiert der pU als eine durchgehende, mindestens 6-monatige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen.

Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Allerdings beschreibt der pU in seinem Dossier maßgeblich die Gesamtpopulation der beiden Studien und präsentiert nur wenige Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation. Da die relevante Teilpopulation in beiden Studien jeweils etwa 83 % der Gesamtpopulation umfasst, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen trotz der fehlenden Informationen als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 1 relevante Population herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme der Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Beeinträchtigung durch Fatigue, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für die genannten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Auf Basis der verfügbaren Daten können für diese Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise und für alle übrigen Endpunkte Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich insgesamt ein Ereignis im IFN- $\beta$ -1a-Arm der Studie OPERA I. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### ***Krankheitsschübe (EDSS basiert)***

Für den Endpunkt Krankheitsschübe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt für die Gesamtpopulation der OPERA-Studien eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre als auch für  $\geq$  40 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Für Patientinnen und Patienten  $\geq$  40 Jahre ist das Ausmaß jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist

damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab.

*Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)*

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis functional Composite [MSFC-z-Score])*

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

*Beeinträchtigung durch Fatigue (Modified Fatigue Impact Scale [mFIS]), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])*

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*

In der Metaanalyse zeigt sich für den Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ocrelizumab. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich allerdings eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von  $\geq 40$  Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

##### *Grippeähnliche Erkrankung und Reaktion an der Injektionsstelle*

Für die Endpunkte grippeähnliche Erkrankung sowie Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

##### *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden durch Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression*

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Depression zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

## **Ergebnisse zu Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten**

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a bei vorbehandelten mit hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) werden die Studien OPERA I und OPERA II eingeschlossen. Dabei handelt es sich um dieselben Studien, die auch zur Bewertung von Ocrelizumab bei therapienaiven und vorbehandelten nicht hochaktiver RMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) eingeschlossen wurden (siehe oben)

### ***Studiendesign***

Das Studiendesigns der Studien OPERA I und II sind unter Fragestellung 1 beschrieben.

### ***Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation***

Die für die Fragestellung 2 relevante Population umfasst Patientinnen und Patienten, die trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS zeigen. Somit ist nur eine Teilpopulation der OPERA-Studien für die vorliegende Fragestellung relevant. Anhand der unter Fragestellung 1 beschriebenen Kriterien bildet der pU eine Teilpopulation an Patientinnen und Patienten, die trotz einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RMS haben. Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Zusätzlich schließt der pU von dieser Teilpopulation alle Patientinnen und Patienten aus, die vor Studieneinschluss mit der in den OPERA-Studien eingesetzten Vergleichstherapie IFN- $\beta$  1a 44  $\mu$ g s. c. behandelt wurden, da gemäß der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika erfolgen musste. Diesem Vorgehen wird mit Einschränkungen gefolgt. Der Anteil der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation beträgt in beiden OPERA-Studien etwa 13 %.

Wie zur Fragestellung 1 fehlen auch zur Fragestellung 2 Angaben zur Beschreibung der Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation. Es ist daher unklar, inwieweit die vom pU zu seiner Bewertung herangezogene Teilpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, die der Fragestellung nicht entsprechen, bzw. ob alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eingeschlossen wurden. So lässt sich nicht überprüfen, ob oder inwieweit auch Patientinnen und Patienten aus der Teilpopulation ausgeschlossen wurden, die mit der für IFN- $\beta$  1a s. c ebenfalls zugelassenen Dosierung von 22  $\mu$ g vorbehandelt waren. Überdies wurden hochaktiv erkrankte Patientinnen und Patienten, die mit intramuskulär (i. m.) appliziertem IFN- $\beta$  1a vorbehandelt waren, in die Teilpopulation eingeschlossen. Der pU interpretiert somit für diese Patientinnen und Patienten einen Wechsel des Applikationsweges von i. m. auf s. c. als einen Wechsel innerhalb der Basistherapie.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Obwohl sich neben dem Applikationsweg sowohl die Applikationsfrequenz als auch Dosierung zwischen den unterschiedlichen IFN- $\beta$ -1a-Therapien (s. c. vs. i. m.) unterscheiden, sind die klinischen Effekte zwischen diesen

Therapien bei der RMS vergleichbar und somit ist keine der IFN- $\beta$ -1a-Therapien der anderen regelhaft vorzuziehen. Eine Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN- $\beta$  1a) hinsichtlich des Applikationsweges wird auch vom G-BA nicht vorgenommen.

Auf Basis der Angaben für die Gesamtpopulation wurde abgeschätzt, dass der Anteil der hochaktiv erkrankten mit IFN- $\beta$  1a i. m. vorbehandelten Patientinnen und Patienten wahrscheinlich < 20 % der für Fragestellung 2 relevanten gesamten Teilpopulation ausmacht. Die vom pU präsentierte Teilpopulation wird somit als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation herangezogen.

Die sich aus den fehlenden Informationen ergebenden Unsicherheiten, werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe folgenden Abschnitt).

### ***Verzerrungspotenzial***

Wie bereits in Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der OPERA-Studie auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu Fragestellung 2 entspricht dem zu Fragestellung 1 (siehe oben), mit dem Unterschied das für die vorliegende Fragestellung 2 zum Nebenwirkungsendpunkt Depression keine verwertbaren Daten vorliegen.

Aufgrund der fehlenden Informationen zu Patientencharakteristika sowie der nicht vollständig nachvollziehbaren Zusammensetzung der relevanten Teilpopulation, können auf Basis der verfügbaren Daten für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich sowohl im Ocrelizumab-Arm als auch im IFN- $\beta$ -1a-Arm der OPERA-Studien jeweils ein Ereignis. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### ***Krankheitsschübe (EDSS basiert)***

Für den Endpunkt Krankheitsschübe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Somit ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

#### ***Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)***

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### *Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score)*

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zeigt sich in der Metaanalyse eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### *Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### *SF-36*

Für den SF-36 zeigt sich in der Metaanalyse für beide Summenscores (PCS, MCS) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### ***Nebenwirkungen***

##### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

##### *Spezifische UEs*

##### *Grippeähnliche Erkrankung*

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

##### *Reaktion an der Injektionsstelle*

Für den Endpunkt Reaktion an der Injektionsstelle zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

Depression

Für den Endpunkt Depression liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

**Ergebnisse zu Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS**

In die Nutzenbewertung von Ocrelizumab im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten mit früher PPMS wird die ORATORIO-Studie eingeschlossen.

**Studiendesign**

Bei der ORATORIO-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit früher PPMS untersucht.

Eingeschlossen wurden Erwachsene (18 bis 55 Jahre) mit einer PPMS und einem EDSS-Wert von 3 bis 6,5 Punkten.

In der Studie wurden 732 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 den Studienarmen Ocrelizumab (N = 488) und Placebo (N = 244) randomisiert zugeteilt. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich BSC.

Die Fachinformation von Ocrelizumab sieht eine Dosierung von 600 mg Ocrelizumab als intravenöse (i. v.) Infusion alle 6 Monate vor. In der ORATORIO-Studie erhielten die Patientinnen und Patienten alle 6 Monate 2 Infusion zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen. Gemäß des European public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu Ocrelizumab hat dieses veränderte Dosierungsschema allerdings keine Folgen auf die Wirkung von Ocrelizumab.

Die Behandlungsdauer war mindestens 120 Wochen nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten vorausgesetzt, es lagen zu diesem Zeitpunkt 253 bestätigte Fälle einer bestätigten Behinderungsprogression (primärer Endpunkt) vor. Falls dies nicht der Fall war, wurde die Behandlung solange fortgesetzt bis die benötigte Fallzahl erreicht wurde.

Der primäre Endpunkt der Studie war die (nach 12 Wochen) bestätigte Behinderungsprogression. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die ORATORIO-Studie als niedrig eingestuft. Mit Ausnahme des Endpunkts Schweregrad der Behinderung wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als niedrig eingestuft.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt und für alle übrigen Endpunkte jeweils maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Im Ocrelizumab + BSC-Arm der Studie traten 4 Todesfälle auf und im BSC-Arm 1 Todesfall. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)*

Der Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression erfasst die Zeit von Baseline bis zum Auftreten der 1. klinisch relevanten Behinderungsprogression, die nach mindestens 24 Wochen bestätigt wurde. Für Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine initiale Progression, aber keine Bestätigung der Progression vorlag, benutzt der pU 2 Ersetzungsstrategien, um fehlende Werte zur Bestätigung zu ersetzen. Bei Ersetzungsstrategie 1 wurden Patientinnen und Patienten, für die aufgrund des Ausscheidens aus der Studie eine Bestätigung einer Behinderungsprogression fehlte, als nicht bestätigt progredient gewertet. Bei Ersetzungsstrategie 2 hingegen werden diese Patientinnen und Patienten am Tag des Therapieabbruchs als bestätigt progredient gewertet. Keine der beiden Ersetzungsstrategien ist in der vorliegenden Situation der anderen uneingeschränkt vorzuziehen. Deshalb werden für die vorliegende Fragestellung die Ergebnisse beider Analysen dargestellt.

In der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1 zeigt sich für den Endpunkt bestätigte (nach 24 Wochen) Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse mit Ersetzungsstrategie 2 zeigt hingegen einen statistisch

signifikanten Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Die Ergebnisse sind somit nicht robust.

Um die Ergebnisse der Behinderungsprogression anhand der EDSS besser einschätzen zu können, werden zusätzlich – wie auch von der EMA empfohlen – die Ergebnisse zum Schweregrad der Behinderung (MSFC-z-Score) betrachtet.

Weder die für die vorliegende Bewertung herangezogene Änderung der Mittelwertdifferenz (siehe folgenden Abschnitt), noch die vom pU im Dossier betrachtete Responderanalyse zum MSFC-z-Score zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis und unterstützt damit das Ergebnis der Analyse mit Ersetzungsstrategie 1. Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Fatigue (mFIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### *SF-36*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst über den SF-36) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Nebenwirkungen***

##### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Spezifische UEs*

##### *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ocrelizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC.

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### Depression

Für den Endpunkt Depression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocrelizumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Depression kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocrelizumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ocrelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung 1: therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten***

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive Effekte, zum Teil in Subgruppen, und ein negativer Effekt für Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zeigen für die Endpunkte Krankheitsschübe und SUEs eine Effektmodifikation durch das Alter. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich für die Endpunkte Krankheitsschübe und SUEs jeweils ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

In der gesamten relevanten Teilpopulation zeigt sich bei den spezifischen UEs 2-mal ein Beleg für einen geringeren Schaden und 1-mal ein Beleg für einen höheren Schaden, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

Für Patientinnen und Patienten  $\geq$  40 Jahre resultiert nach Abwägung der spezifischen UEs auf der positiven und der negativen Seite sowie in der Gesamtschau aller Ergebnisse insgesamt ein positiver Effekt. Für erwachsene therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten  $\geq$  40 Jahre ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber IFN- $\beta$  1a.

***Fragestellung 2: vorbehandelte mit hochaktiver RMS erkrankte Patientinnen und Patienten***

In der Gesamtschau zeigen sich 2 positive und 1 negativer Effekt für Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen mit jeweils beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocrelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- $\beta$  1a.

***Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit früher PPMS***

In der Gesamtschau ergibt sich ein negativer Effekt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit früher PPMS ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ocrelizumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ocrelizumab.

Tabelle 3: Ocrelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RMS die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	<b>IFN-β 1a</b> oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Alter < 40 Jahre: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Alter ≥ 40 Jahre: Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	Erwachsene mit hochaktiver RMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>IFN-β 1a</b> oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
3	Erwachsene mit früher PPMS	Best supportive Care <sup>c</sup>	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>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>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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.