



## (20624) OCREVUS, Roche Pharma (Schweiz) AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2018

#### 1 Zulassung Swissmedic

OCREVUS wurde von Swissmedic per 20. September 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*OCREVUS ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) indiziert.*

*OCREVUS ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und zur Reduzierung der Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit indiziert.*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 – OPERA (OPERA I/ II) – Hauser S.L. et al. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234**

OPERA ist eine gepoolte Analyse aus den zwei parallel geführten Phase 3 Studien OPERA I und II mit identischem Design in Patienten mit RMS. Es sind randomisierte, doppelblinde Studien mit insgesamt 1656 Patienten (OPERA I n=821, OPERA II n=835), Behandlungsdauer 96 Wochen, aktiver Komparator Rebif®, 73% der Patienten waren unbehandelt.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR) nach 96 Wochen. In OPERA I resp. OPERA II wurde ein ARR von 0.156 unter Ocrelizumab vs. 0.292 unter Interferon beta-1a erreicht ( $p < 0.001$ ) resp. 0.155 unter Ocrelizumab vs. 0.290 unter Interferon beta-1a erreicht ( $p < 0.001$ ). Unter Ocrelizumab hatten signifikant weniger Patienten eine bestätigte Behinderungsprogression nach 12 resp. 24 Wochen (9.8% vs. 15.2%,  $p = 0.0006$  resp. 7.6% vs. 12.0%,  $p = 0.0025$ ). Das Verhältnis der Patienten ohne messbare Krankheitsaktivität (NEDA) war nach der gesamten 96-wöchigen Behandlung signifikant höher unter Ocrelizumab: 48% vs. 29%,  $p < 0.0001$  in OPERA I und 48% vs. 25%,  $p < 0.0001$  in OPERA II.

##### **Studie 2 – ORATORIO - Montalban X. et al. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.**

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie in 732 Patienten mit PPMS. Die Studie war Event-driven, so dass ungefähr 253 Events (definiert als Progression der Behinderung) während mindestens 120 Wochen erreicht werden mussten. Die Mehrheit der Patienten (88%) hatte vorgängig keine krankheitsmodifizierende Therapie.

Der primäre Endpunkt war der Anteil Patienten mit Progression der Behinderung innerhalb von 12 Wochen: 32.9% Ocrelizumab vs. 39.3% Placebo ( $p = 0.03$ ). Auch der Anteil der Patienten mit einer innerhalb 24 Wochen bestätigten Progression der Behinderung war signifikant tiefer unter Ocrelizumab (28.3% vs. 32.7%,  $p = 0.0365$ ). Die prozentuale Veränderung der gemessenen 25-Fuss-Gehzeit ab Studienbeginn bis Woche 120 war signifikant unterschiedlich mit 38.9% unter Ocrelizumab vs. 55.1% unter Placebo ( $p = 0.04$ ).

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der OPERA-Studie (RMS) waren infusionsbedingte Reaktionen und Atemwegsinfektionen. In den OPERA I/ II Studien traten unter Ocrelizumab vergleichbar viele unerwünschte Wirkungen (UAW) wie unter Interferon beta-1a (83.2% vs. 83.3%) auf. Numerisch weniger Patienten brachen aufgrund von UAW unter Ocrelizumab die Studie ab (6.4% vs. 3.2%). Schwere UAWs wurden in 6.9% der Patienten und 1 Todesfall (Suizid) unter Ocrelizumab und schwere UAWs in 8.7% der Patienten und 2 Todesfälle (Suizid, Darmverschluss) unter Interferon gemeldet. Die Infektionsrate betrug 58.4% unter Ocrelizumab vs. 52.4% Interferon. Infusionsbedingte Reaktionen wurden unter Ocrelizumab häufiger beobachtet (34.3% vs. 9.7%). Während der Therapiedauer von 96 Wochen traten unter Ocrelizumab 4 (0.5%) und unter Interferon 2 (0.2%) Neoplasmen auf. Im Rahmen der open-label extension study traten unter Ocrelizumab 5 zusätzliche Neoplasmen auf (cut-off April/ Mai 2015 bis Juni 2016).

In der ORATORIO-Studie (PPMS) betrug der Anteil der Patienten mit einer UAW 95.1% unter Ocrelizumab vs. 90% unter Placebo. Der Anteil schwerwiegender UAW war vergleichbar (20.4% vs. 22.2%) und Therapieabbrüche aufgrund von UAW wurde in 4.1% der Patienten unter Ocrelizumab vs. 3.3% unter Placebo verzeichnet. Infusionsbedingte Reaktionen wurden unter Ocrelizumab am häufigsten gemeldet (39.9% vs. 25.5% Placebo) und führten bei 2 Patienten (0.4%) zum Therapieabbruch. Die Anzahl Patienten mit Infektion betrug 69.8% unter Ocrelizumab vs. 67.8% unter Placebo. Während der Therapiedauer von mindestens 120 Wochen resp. bis zum Erreichen der Anzahl Events traten unter Ocrelizumab 11 Neoplasmen (2.3%) und unter Interferon 2 (0.8%) auf. Im Rahmen der open-label extension study traten unter Ocrelizumab 2 zusätzliche Neoplasmen auf (cut-off Juli 2015 bis Juni 2016).

Die Zulassungsinhaberin muss im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs nach Ablauf der Befristung klinische Leitlinien aus der Schweiz, Europa und den USA wie auch Expertengutachten einreichen, die die Wirksamkeit und Zweckmässigkeit von Ocrelizumab für die Behandlung von RRMS und PPMS bestätigen und insbesondere den Platz von Ocrelizumab in der Behandlung der RRMS aufzeigen. Basierend auf diesen wird die Limitierung überprüft und ggf. angepasst werden kann. Ebenfalls sind allfällige weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab nachzureichen.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

OCREVUS wird in einer Packungsgrösse von 1 Vial à 300 mg Ocrelizumab angeboten.

Bei der ersten Gabe von OCREVUS wird die Anfangsdosis von 600 mg auf zwei separate Infusionen verteilt, d.h. in Form von zwei Infusionen zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen. Nachfolgende Dosen werden alle 6 Monate als Einzeldosis von 600 mg verabreicht. Es ist keine gewichtsabhängige Dosisanpassung notwendig.

#### **Medizinischer Bedarf**

Zur Behandlung der RMS stehen mehrere Arzneimittel zur Verfügung. Lemtrada und Tysabri sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils für die aktive resp. hochaktive RRMS zugelassen und in der SL auf die Zweitlinientherapie limitiert. Lemtrada weist eine überzeugende Wirksamkeit auf, wird jedoch wegen der erhöhten Infektgefahr und wegen der bis zu 30% beobachteten, teilweise schwerwiegenden sekundären Autoimmunkrankheiten in der klinischen Praxis nur bei wenigen, hoch selektionierten Patienten eingesetzt. Unter Tysabri besteht das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer PML, weshalb das Arzneimittel von Swissmedic nur für Patienten mit sehr hoher Krankheitsaktivität zugelassen worden ist. Gemäss Angaben von Experten wird bei JCV AK negativen Patienten Tysabri jedoch weniger restriktiv eingesetzt. Für die Erstlinienbehandlung der RRMS gibt es eine grosse Produktpalette. Nach wie vor besteht jedoch ein medizinischer Bedarf an neuen MS-Therapeutika, die die Behinderungsprogression verlangsamen oder aufhalten können.

Für die primär progressive Verlaufsform (PPMS) ist bisher kein Arzneimittel explizit zugelassen. Zur Behandlung von PPMS wurden bisher Glukokortikoide, Methotrexat mit/ ohne Glukokortikoide, Cladribin, Immunglobuline oder Mitoxantron sowie symptomatische Therapien eingesetzt.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
*Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS).*  
*Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und zur Reduzierung der Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit.*
- Aufgrund des Preisvergleichs mit den patentgeschützten Interferonen REBIF und PLEGRIDY auf der Grundlage der Jahreskosten. Das TQV-Niveau für OCREVUS 300mg beträgt Fr. 4'546.39. Berücksichtigt wurden folgende Packungen und Fabrikabgabepreise:  
Rebif Fertigen 44mcg, 12Stk FAP 1'418.27, Rebif Fertigspritze 44mcg 12 Stk FAP 1'427.03, Rebif Multidosen 44mcg, 12 Stk FAP 1'427.03. Plegridy Fertigen/ Fertigspritze 125mcg 2 Stk FAP 1'077.28, Plegridy Starterpackung Fertigen/ Fertigspritze 63mcg+94mcg 2 Stk FAP 1'034.37.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau OCREVUS 300mg= Fr. 6'943.56), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Finnland. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 EUR = Fr. 1.11.
- Mit einem Innovationszuschlag von 10%.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Durchstechflasche 300mg	Fr. 5'744.98	Fr. 6'134.60

- Die Wirtschaftlichkeit wird 1 Jahr nach SL-Aufnahme erneut anhand APV und TQV überprüft

#### 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 29. Februar 2020.