



(20624) OCREVUS, Roche Pharma (Schweiz) AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2020

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:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv die CD20 exprimierenden B-Zellen zum Ziel hat.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Es wird zwischen folgenden Verlaufsformen der MS unterschieden:

CIS: klinisch isoliertes Syndrom (keine bestätigte MS Diagnose)

PPMS: Primär chronisch progrediente MS (von Anfang an dauernd zunehmend)

- RRMS: Schubförmige MS oder schubförmig remittierende MS (remittierend = zurückbildend)
- SPMS: Sekundär chronisch progrediente MS (zu einem späteren Zeitpunkt zunehmend)

Zur Behandlung der RRMS stehen bereits Antikörper zur Verfügung: Tysabri (Natalizumab) bei hochaktiver RRMS und Lemtrada (Alemtuzumab) bei aktiver RRMS. Die RRMS wird unterschieden in eine schubförmig remittierende Verlaufsform, eine aktive schubförmig remittierende Verlaufsform und in eine hochaktive schubförmig remittierende Verlaufsform. In der Schweiz sind folgende Präparate zur Behandlung der RRMS zugelassen und werden von der OKP vergütet:

RRMS	Arzneimittel
schubförmig	Avonex (Interferon- β -1a), Betaferon (Interferon- β -1b), Rebif (Interferon- β -1a), Plegridy (Peg-Interferon- β -1a), Copaxone (Glatiramer-acetat), Aubagio (Teriflunomid), Tecfidera (Dimethyl-fumarat), Gilenya (Fingolimod)
aktiv schubförmig	Lemtrada (Alemtuzumab)*
hochaktiv schubförmig	Tysabri (Natalizumab), Novantron (Mitoxantron), Mavenclad (Cladribin)

* Lemtrada ist aufgrund von Sicherheitsbedenken wie folgt limitiert:

Befristete Limitation bis 31.05.2020

Bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), wenn zuvor eine vollständige und adäquate Behandlung mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying treatments - DMTs) durchgeführt wurde oder bei Patienten mit hochaktiver RRMS, bei denen alle anderen DMTs kontraindiziert sind oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind.

LEMTRADA kann aufgrund des Sicherheitsprofils nur von erfahrenen Fachärzten der Neurologie FMH als Reservemittel in den Universitätskliniken (mit Zugang zu Intensivmedizin) angewendet werden.

Es können maximal 4 Behandlungszyklen LEMTRADA vergütet werden.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Zur Behandlung von PPMS steht neben OCREVUS bislang keine pharmakologische Therapie zur Verfügung.

Neue Daten zur Wirksamkeit gegenüber dem Gesuch im Jahr 2017:

Klinische Erfahrungen bestätigen die durchgehende und anhaltende Wirksamkeit bei der schubförmigen MS in verschiedensten Stadien und auch eine befriedigende wenn auch oft nicht vollständige Wirksamkeit bei der PPMS. In der Praxis könne ein diskreter Trend zu vermehrter Infektneigung festgestellt werden, dies lasse aber keinen Zweifel an dem insgesamt sehr positiven Nebenwirkungsprofil von OCREVUS aufkommen. Es würden sich auch keine Hinweise auf eine im Laufe der Zeit steigende Rate von Malignomen zeigen.

Poster Giovannoni et al. 35thECTRIMS Congress September 2019:

Patienten konnten nach Beendigung der OPERA I bzw. II Studie in eine open-label Extensionsphase (OLE) zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Ocrelizumab (OCR) über 4 Jahre bei RRMS eintreten. Zu Beginn der OLE wurden Patienten aus der INF- β -1a Gruppe auf OCR umgestellt. Die jährliche Schubrate (ARR) konnte bei Patienten, die zu Beginn der OLE von Rebif auf OCR gewechselt hatten, schnell und robust gesenkt werden. Die ARR der beiden Patientengruppen sank kontinuierlich über 4 Jahre.

Poster Wolinsky et al. ANN Meeting Mai 2019:

Patienten konnten nach Beendigung der ORATORIO Studie in eine open-label Extensionsphase (OLE) zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Ocrelizumab (OCR) über 5.5 Jahre bei PPMS eintreten. Zu Beginn der OLE wurden Patienten aus der Placebo Gruppe auf OCR umgestellt. Eine längere Beobachtungszeit der ORATORIO Studie zeigte ein um 29% geringeres Risiko (RR) einer über 48 Wochen bestätigten Krankheitsprogression (CDP) nach einer Behandlung mit OCREVUS im Vergleich zu Placebo ($p=0,018$). 12 Wochen nach dem Eintritt der ersten Patienten in die OLE (Woche 168) und nach bis zu 5,5 Jahren Follow-up (Woche 264) war der Anteil der Patienten mit einer 48-Wochen bestätigten CDP, die von Anfang an mit OCREVUS behandelt wurden, bei 30,5% (Woche 168) und 43,7% (Woche 264). In der Gruppe, die von Placebo auf OCREVUS wechselte, lag der Anteil der Patienten mit einer 48-Wochen CPD bei 44,4% (Woche 168) und 53,1% (Woche 264).

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 der Patienten mit RRMS. Es sind randomisierte, doppelblinde Studien mit insgesamt 1656 Patienten (OPERA I $n=821$, OPERA II $n=835$), einer Behandlungsdauer von 96 Wochen und dem aktiven Komparator Rebif. Die Mehrheit der Patienten (73%) war unbehandelt. Die restlichen Patienten (27%) hatten eine Vortherapie mit Interferonen (20%) oder Copaxone (9-10%, Glatirameracetat), nur einzelne Patienten mit Tysabri (Natalizumab), Gilenya (Fingolimod) oder Tecfidera (Dimethylfumarat). Die Mehrheit der Patienten (59%) hatten 0 Ti Läsionen, 15% hatten 1 und 14% hatten >4 Ti Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRI). 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-1 a ($p<0.001$). 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 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 von 24 Wochen bestätigten Progression der Behinderung war signifikant höher 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 (RRMS) 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 sowie 1 Todesfall (Suizid) unter Ocrelizumab und schwere UAWs in 8.7% der Patienten sowie 2 Todesfälle (Suizid, Darmverschluss) unter Interferon gemeldet. Die Infektionsrate betrug 58.4% unter Ocrelizumab vs. 52.4% unter 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.

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.

Medizinische Leitlinien

Die Fachinformation der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft (Stand Januar 2020) gibt folgende Therapieempfehlung ab:

	CIS	RRMS		SPMS		PPMS		
		LOW-MODERATE ACTIVITY	HIGH ACTIVITY	WITH ACTIVITY	WITHOUT ACTIVITY	WITH ACTIVITY	WITHOUT ACTIVITY	
First line*	Copaxone®	Copaxone®	Gilenya®	Betaferon®	Betaferon®	Ocrevus®	Ocrevus®	
	Glatiramyil®	Glatiramyil®	Tysabri®	Rebif®				
	Avonex®	Avonex®	Lemtrada®	Novantron®				
	Betaferon®	Betaferon®	Ocrevus®					
	Rebif®	Rebif®	Mavenclad®					
		Plegridy®						
Tecfidera®								
Aubagio®								
2nd line*		Gilenya®	Novantron®		Novantron®			
Off label**	Cladribine	Natalizumab (JCV-)	Rituximab	Ocrelizumab	Cladribine			
	Teriflunomide	Laquinimod ¹	Cladribine	Cladribine	Cyclophosphamide			Rituximab
				Cyclophosphamide				

Die Empfehlungen der Schweizerischen Multiplen Sklerose Gesellschaft entsprechen nicht der zugelassenen Indikation von OCREVUS.

Rae-Grant et al. American Academy of Neurology (ANN) 2018. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis.

[...]Clinicians should offer ocrelizumab to people with PPMS who are likely to benefit from this therapy unless there are risks of treatment that outweigh the benefits (Level B). [...]

[...] Switching: Recommendation 2

None of the available DMTs is completely effective against relapses and MRI activity. When a patient shows breakthrough disease activity (continued relapses, MRI activity), trying a medication with a different mechanism or efficacy profile may be beneficial. Although all possible clinical scenarios cannot be answered by drug trials, current evidence supports higher efficacy of alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, and ocrelizumab compared with previously approved self-injectable DMTs. Tolerability and likelihood of adherence are other factors that are important in decisions about switching DMTs. Physician judgment and patient preferences are critical in this process. [...]

Montalban et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis 2019

[...] For active RRMS, choosing between the wide range of available drugs (interferon beta-1b, interferon beta-1a -sc, im-, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab) from the modestly effective to the highly efficacious, will depend on the following factors, in discussion with the patient:

- Patient characteristics and comorbidities;
- Disease severity/activity;
- Drug safety profile;
- Accessibility of the drug.

(consensus statement)

R5. Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability

profile of these drugs. (weak)

R6. Consider treatment with mitoxantrone for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)

R7. Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary-progressive MS. (weak)

R8. Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary-progressive MS. (weak)

R9. Always consult the Summary of Product Characteristics (SPC) for dosage, special warnings

and precautions for use, contraindications and monitoring of side effects and potential harms. (consensus statement) [...]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Studie 1 wurde die signifikante Überlegenheit auf die ARR bei Patienten mit RRMS vs. INF- β -1a gezeigt. In der Behandlung der PPMS ist OCREVUS bislang die einzige pharmakologische Therapie, bei der einen Vorteil vs. BSC gezeigt werden konnte.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit stehen seit der befristeten Aufnahme im Jahr 2018 die open-label Verlängerungsstudien über 4 resp. 5 Jahre als Poster-Präsentationen zur Verfügung. Diese Daten bestätigen zwar die bereits bei der Aufnahme erwartete längerfristige Wirkung von OCREVUS (bzw. MS Medikamenten im Allgemeinen), können jedoch unter anderem auch aufgrund der Qualität (Poster) der Daten nicht als therapeutischen Durchbruch in der MS Therapie gewertet werden. In den Guidelines wird OCREVUS als Behandlungsoption aufgeführt, jedoch nicht entsprechend Schweizer Zulassung. In der Schweiz ist OCREVUS bereits in einer frühen Therapielinie (aktive RRMS) zugelassen und wird entsprechend vergütet. Im Ausland ist OCREVUS im Gegensatz zur Schweiz anders zugelassen, nämlich nur bei hochaktiver RRMS. Dies widerspiegelt sich auch in den Leitlinien.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

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.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA Assessment Report 09. November 2017:

[...] Confirmatory clinical efficacy data from two identically designed pivotal studies in RMS were provided. In both trials the primary endpoint and most secondary endpoints were met. The effect of OCR treatment in the RMS patients is statistically significant, clinically relevant, and consistent across the majority of study endpoints. During the assessment, in order to better reflect the conclusions on the observed efficacy and safety, the Applicant narrowed the indication to “active RMS”. This was considered acceptable as consistent efficacy had been shown in patients with active and highly active disease.

The development programme in PPMS consisted of a single pivotal study. The primary endpoint and most of the secondary endpoints of the study were met. Most sensitivity analyses were in line with the primary analysis and give reassurance on the reliability of results. Although results are not statistically compelling for an application based on one single pivotal trial, supportive data are derived from the Olympus trial, which support that a subgroup of PPMS patients that could benefit from ocrelizumab treatment exists.

The magnitude of the effect is indeed modest, smaller than what hypothesized in the calculation of the sample size. It should be however taken into account that the mechanism of action of ocrelizumab is anti-inflammatory in nature and that extraordinarily complex processes other than inflammation can be responsible for the neurodegeneration in PPMS. These processes may become predominant in more advanced stages of the diseases. Moreover, mechanisms other than those involving B cells could participate to chronic inflammation, on which ocrelizumab may have no effect. Until our knowledge on the pathology progresses further, it will indeed be difficult to successfully target all main pathological mechanisms that underline disease progression in PPMS.

The clinical relevance of treatment effect cannot be denied, as a minimal clinical benefit cannot be defined at present and it is considered that any positive effect, even small, is of benefit as no other approved disease modifying treatments are available.

The identification of the patient population that may benefit the most from the drug was based on the provided sub-group analyses. Despite their limitations, it is clear that subjects in the early stage of disease and with the presence of acute inflammation as per MRI activity tend to benefit more. This was the reason for the amended indication in PPMS patients with "early" disease.

The CHMP agreed with the Applicant's proposal to continue investigating the long term safety and efficacy in the whole PPMS population in a randomized, double blind, placebo controlled study including also older (>55 years) patients and patients more advanced in their disease course. [...]

FDA Summary Review 23. März 2017:

[...]

- The evidence for a reduction in the rate of relapses and an effect on disability is strong and consistent for RMS.
- The evidence for an effect on disability is sufficient for PPMS. It is supported by the RMS results and by similar effects on relapse in PPMS.
- There is a clear risk of infusion reactions.

There is a suggestion of an increased risk of breast cancer, and some evidence of increased risk of infections.

Beurteilung ausländischer Institute

GB-A Tragende Gründe zum Beschluss 02. August 2018:

- Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Interferon beta-1a:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, einem Wechsel innerhalb der Basistherapeutika:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

NICE 12. Juni 2019

Ocrelizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating **early primary progressive multiple sclerosis** with imaging features characteristic of inflammatory activity in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

There are currently no disease-modifying treatments available for primary progressive multiple sclerosis. Results of 1 clinical trial show that ocrelizumab can slow the worsening of disability, although the size and duration of this effect are uncertain. Given the unmet clinical need, the most plausible cost-effectiveness estimates for ocrelizumab at the agreed price compared with best supportive care alone are in the range that NICE considers an acceptable use of NHS resources. Because of this, ocrelizumab is recommended for treating early primary progressive multiple sclerosis with imaging features characteristic of inflammatory activity in adults.

NICE 25. Juli 2018

1.1 Ocrelizumab is recommended as an option **for treating relapsing–remitting multiple sclerosis** in adults with active disease defined by clinical or imaging features, only if:

- alemtuzumab is contraindicated or otherwise unsuitable and
- the company provides ocrelizumab according to the commercial arrangement. [...]

SMC 10. Dezember 2018:

Indication under review: The treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.

SMC restriction: Treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) in adults with active disease defined by clinical or imaging features who are contra-indicated or otherwise unsuitable for alemtuzumab. [...]

HAS ASMR 28. Mai 2018:

Prenant en compte :

- la démonstration de supériorité de l'ocrelizumab versus interféron β -1a dans deux études de phase III sur le taux annualisée de poussée et sur le niveau de handicap;
- avec un gain modeste et cliniquement pertinent sur ces critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie de ces patients,
- dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ;
- l'absence de donnée comparative directe versus les traitements des formes très actives ou sévères de SEP-R;
- l'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active ;
- et les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation en particulier les conséquences au long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années;

La Commission considère qu'OCREVUS :

- apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) versus interféron β -1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire,
- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

Im Ausland wird OCREVUS eingeschränkt vergütet. Beispielsweise in den Referenzländern Belgien, Österreich und Grossbritannien hat OCREVUS nur ein eingeschränkt vergütetes Label.

Medizinischer Bedarf

Zur Behandlung der RRMS stehen mehrere Arzneimittel zur Verfügung. Lemtrada, Tysabri und Mavenclad 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 lediglich OCREVUS zugelassen. Zur Behandlung von PPMS wurden vor der Zulassung von OCREVUS Glukokortikoide, Methotrexat mit/ ohne Glukokortikoide, Cladribin, Immunglobuline oder Mitoxantron eingesetzt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungsgrössen und Dosisstärken von OCREVUS sind vorhanden. Der Platz in der Therapie von OCREVUS ist in der Schweiz anderes als im Ausland. In der Schweiz wird OCREVUS in einer frühen Therapielinie unlimitiert vergütet, im Ausland erst bei hochaktiver Erkrankung und auch da teilweise nur eingeschränkt. Diese Unterschiede in der Therapielinie in der Hauptindikation (RRMS) rechtfertigen den tieferen Preis in der Schweiz vs. den Referenzländern.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund eines vertraulichen Preismodells können diesbezüglich keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz 300 mg/10ml, Durchstfl 1 Stk	Fr. 5'324.47	Fr. 5'703.60

- 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.

Die Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Durchstfl OCREVUS Inf Konz 300 mg/10ml, einen Anteil von Fr. 496.41 pro Durchstfl OCREVUS zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- ohne Auflagen,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2022.