

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose)

Vom 7. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 7. Januar 2021 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. November 2020 (BAnz AT 20.01.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ozanimod wie folgt ergänzt:**

Ozanimod

Beschluss vom: 7. Januar 2021

In Kraft getreten am: 7. Januar 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2020):

Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Januar 2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) 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 oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

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

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ 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 und muss begründet werden.

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Ausschließlich Vorteil im spezifischen UE grippeähnliche Erkrankung.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Studie RADIANCE B: RCT; Ozanimod vs. Interferon beta-1a; 24 Monate Behandlungsdauer

Studie SUNBEAM: RCT; Ozanimod vs. Interferon beta-1a; mindestens 12 Monate Behandlungsdauer

Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 12

Mortalität

Endpunkt	Ozanimod		INF-β 1a		Ozanimod vs. INF-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
RADIANCE B	371	0 (0)	366	0 (0)	-
SUNBEAM	383	0 (0)	358	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	n _E	jährliche Schubrate [95 %-KI] ^b	N	n _E	jährliche Schubrate [95 %-KI] ^b	
<i>bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>							
jährliche Schubrate (Gesamt)							
RADIANCE B	370	127	0,17 [0,13; 0,23]	367	188	0,25 [0,19; 0,33]	0,68 [0,51; 0,92]; 0,011
SUNBEAM	383	83	0,16 [0,11; 0,24]	360	139	0,29 [0,20; 0,42]	0,55 [0,41; 0,75]; <0,001
Gesamt							0,62 [0,50; 0,76]; k. A. ^c
<i>davon schwerwiegend^d (ergänzend dargestellt)</i>							
RADIANCE B	370	57	k. A.	367	95	k. A.	k. A.
SUNBEAM	383	42	k. A.	360	68	k. A.	k. A.
Gesamt							k. A.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-59) und dem Addendum (A20-96) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Ozanimod		INF-β 1a		Ozanimod vs. INF-β 1a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^f					
RADIANCE B	370	n. e. 30 (8,1)	367	n. e. 23 (6,3)	1,31 [0,76; 2,27]; 0,326
SUNBEAM	383	n. e. 8 (2,1)	360	n. e. 6 (1,7)	1,04 [0,33; 3,26]; 0,946
Gesamt					1,26 [0,77; 2,06]; k. A. ^c
Fatigue					
RADIANCE B	Endpunkt nicht erhoben				
SUNBEAM	Endpunkt nicht erhoben				

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ⁱ							
RADIANCE B	370	0,03 (0,68)	-0,10 (0,03)	367	0,05 (0,67)	-0,09 (0,03)	-0,01 [-0,06; 0,04]; 0,739
SUNBEAM ^j	383	0,09 (0,67)	-0,02 (0,03)	360	0,01 (0,69)	-0,06 (0,03)	0,04 [-0,01; 0,09]; 0,158
Gesamt ^k							0,02 [-0,02; 0,05] ^k ; 0,406 ^k
Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden]) ^l							
RADIANCE B	350	5,8 (2,2)	0,7 (0,2)	342	5,7 (2,7)	0,6 (0,2)	0,05 [-0,21; 0,30]; 0,739
SUNBEAM	365	5,9 (2,2)	0,4 (0,2)	342	6,1 (2,9)	0,4 (0,2)	-0,00 [-0,27; 0,27]; 0,158
Gesamt							0,03 [-0,16; 0,21] ^k
Koordination (9-HPT [Sekunden]) ^l							
RADIANCE B	351	22,4 (6,7)	0,6 (0,3)	344	21,8 (5,5)	0,6 (0,3)	0,05 [-0,42; 0,52]

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	
SUNBEAM	365	22,6 (6,4)	-0,6 (0,3)	342	23,3 (6,6)	-0,4 (0,3)	-0,15 [-0,66; 0,37]
Gesamt							-0,04 [-0,39; 0,31] ^k
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten] ⁱ)							
RADIANCE B	351	48,0 (11,4)	0,1 (0,5)	344	48,2 (10,4)	0,2 (0,5)	-0,10 [-0,99; 0,80]
SUNBEAM	Instrument nicht verwendet						
Kognition (SDMT [korrekte Antworten] ⁱ)							
RADIANCE B	Instrument nicht verwendet						
SUNBEAM	364	48,1 (13,8)	0,6 (0,7)	342	47,9 (13,3)	-1,0 (0,7)	1,61 [0,51; 2,72]
Sehvermögen (LCLA Kontrast 100 % [korrekt erkannte Buchstaben] ⁱ)							
RADIANCE B	348	53,6 (8,6)	-0,5 (0,5)	339	53,4 (8,2)	-0,3 (0,5)	-0,19 [-1,06; 0,67]; 0,660
SUNBEAM	364	52,9 (8,2)	-0,3 (0,4)	341	51,8 (10,2)	-0,4 (0,5)	0,10 [-0,61; 0,80]; 0,791
Gesamt							-0,02 [-0,56; 0,53] ^k ; 0,955 ^k

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	
MSQoL-54 ⁱ							
Summenscore PHCS ^m							
RADIANCE B	370	69,2 (18,0)	-0,6 (0,9)	367	72,0 (16,4)	-2,4 (0,9)	1,82 [0,21; 3,43]; 0,027
SUNBEAM	380	68,6 (18,5)	-0,1 (1,1)	357	70,1 (18,6)	-1,6 (1,1)	1,59 [-0,10; 3,28]; 0,066
Gesamt							1,71 [0,54; 2,88] ^k ; 0,004 ^k
							SMD: 0,15 [0,05; 0,25]

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
Summenscore MHCS ⁿ							
RADIANCE B	370	73,0 (17,7)	-1,8 (1,1)	367	73,4 (17,6)	-2,4 (1,1)	0,64 [-1,37; 2,65]; 0,535
SUNBEAM	382	71,2 (19,1)	-1,1 (1,3)	360	71,7 (18,6)	-1,6 (1,4)	0,47 [-1,65; 2,59]; 0,662
Gesamt							0,56 [-0,90; 2,02] ^k ; 0,452 ^k
körperliche Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	370	73,5 (24,3)	-1,7 (1,2)	367	77,7 (22,8)	-3,6 (1,2)	1,90 [-0,22; 4,01]
SUNBEAM	382	74,4 (24,3)	-1,3 (1,4)	360	74,6 (25,8)	-2,3 (1,4)	0,96 [-1,19; 3,11]
Gesamt							1,44 [-0,07; 2,95] ^k
körperliche Rollenfunktion							
RADIANCE B	370	63,6 (41,7)	-5,9 (2,4)	367	68,0 (39,4)	-8,1 (2,4)	2,17 [-2,21; 6,55]
SUNBEAM	382	59,0 (41,5)	1,6 (2,9)	360	61,9 (41,8)	-0,4 (3,0)	2,03 [-2,61; 6,66]
Gesamt							2,10 [-1,08; 5,29] ^k
emotionale Rollenfunktion							
RADIANCE B	370	79,1 (35,4)	-7,6 (2,6)	367	77,9 (36,1)	-8,5 (2,6)	0,96 [-3,76; 5,68]
SUNBEAM	382	73,2 (37,8)	-3,4 (3,0)	360	72,5 (38,1)	-3,5 (3,1)	0,08 [-4,80; 4,96]
Gesamt							0,53 [-2,86; 3,93] ^k
Schmerz							
RADIANCE B	370	79,3 (21,6)	-3,6 (1,3)	367	80,0 (20,7)	-4,6 (1,3)	0,95 [-1,42; 3,32]
SUNBEAM	382	77,7 (23,1)	-1,6 (1,5)	360	81,4 (21,6)	-3,2 (1,5)	1,63 [-0,70; 3,96]
Gesamt							1,30 [-0,37; 2,96] ^k

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	
psychisches Wohlbefinden							
RADIANCE B	370	70,5 (17,1)	-1,3 (1,1)	367	70,3 (16,1)	-1,5 (1,1)	0,22 [-1,77; 2,21]
SUNBEAM	382	69,3 (18,1)	-0,5 (1,3)	360	69,0 (18,6)	-1,3 (1,3)	0,78 [-1,32; 2,88]
Gesamt							0,48 [-0,96; 1,93] ^k
Vitalität							
RADIANCE B	370	59,1 (19,7)	-0,5 (1,1)	367	59,6 (19,2)	-2,1 (1,1)	1,59 [-0,43; 3,60]
SUNBEAM	382	58,1 (19,6)	-3,1 (1,4)	360	59,9 (20,0)	-3,6 (1,4)	0,52 [-1,69; 2,73]
Gesamt							1,10 [-0,38; 2,59] ^k
Gesundheitswahrnehmung							
RADIANCE B	370	56,3 (19,0)	-0,8 (1,2)	367	58,1 (18,4)	-2,2 (1,2)	1,38 [-0,77; 3,53]
SUNBEAM	382	56,0 (19,4)	-0,9 (1,3)	360	57,2 (20,4)	-2,0 (1,4)	1,08 [-1,04; 3,21]
Gesamt							1,23 [-0,28; 2,74] ^k
soziale Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	370	80,2 (19,6)	-3,7 (1,1)	367	82,4 (18,1)	-4,7 (1,1)	1,01 [-1,05; 3,06]
SUNBEAM	382	79,4 (19,4)	-1,2 (1,4)	360	80,4 (19,3)	-3,2 (1,4)	1,99 [-0,20; 4,19]
Gesamt							1,47 [-0,03; 2,97] ^k
kognitive Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	370	76,1 (21,8)	-0,0 (1,1)	367	79,0 (20,3)	-0,1 (1,1)	0,09 [-1,99; 2,16]
SUNBEAM	382	76,8 (22,9)	-1,7 (1,3)	360	79,0 (20,2)	-1,5 (1,4)	-0,26 [-2,47; 1,96]
Gesamt							-0,07 [-1,59; 1,44] ^k
gesundheitliche Sorgen							
RADIANCE B	370	67,9 (22,7)	1,9 (1,2)	367	70,7 (21,3)	0,3 (1,2)	1,63 [-0,62; 3,88]

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^h (SE)	
SUNBEAM	382	68,4 (21,7)	1,6 (1,5)	360	69,5 (23,6)	0,6 (1,6)	1,02 [-1,41; 3,46]
Gesamt							1,35 [-0,30; 3,00] ^k
Lebensqualität							
RADIANCE B	370	70,4 (14,9)	-1,3 (1,0)	367	69,9 (16,0)	-2,0 (1,0)	0,70 [-1,07; 2,47]
SUNBEAM	382	68,9 (17,3)	-0,0 (1,2)	360	70,5 (17,1)	-0,8 (1,2)	0,80 [-1,08; 2,68]
Gesamt							0,75 [-0,54; 2,04] ^k
sexuelle Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	370	82,7 (24,2)	-1,6 (1,3)	367	85,2 (22,5)	-2,3 (1,3)	0,73 [-1,68; 3,13]
SUNBEAM	380	84,4 (23,0)	-1,0 (1,5)	357	84,2 (21,5)	-2,1 (1,6)	1,13 [-1,30; 3,55]
Gesamt							0,93 [-0,78; 2,64] ^k
<i>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)^o</i>							
RADIANCE B	370	70,7 (28,9)	-0,5 (1,8)	367	72,2 (27,7)	-2,0 (1,8)	1,52 [-1,73; 4,76]
SUNBEAM	380	71,4 (28,8)	-1,0 (2,0)	358	73,3 (27,4)	-3,6 (2,1)	2,66 [-0,58; 5,91]
Gesamt							2,09 [-0,20; 4,38] ^k
<i>Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt)^o</i>							
RADIANCE B	370	43,6 (23,5)	10,9 (1,8)	367	46,8 (23,4)	8,9 (1,8)	1,97 [-1,29; 5,22]
SUNBEAM	382	42,3 (22,8)	15,1 (2,0)	360	44,1 (24,6)	9,7 (2,1)	5,35 [2,08; 8,63]
Gesamt							3,65 [1,34; 5,96] ^k

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ozanimod		INF-β 1a		Ozanimod vs. INF-β 1a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)					
RADIANCE B	371	228 (61,5)	366	280 (76,5)	-
SUNBEAM	383	215 (56,1)	358	263 (73,5)	-
SUEs					
RADIANCE B	371	15 (4,0)	366	12 (3,3)	1,23 [0,59; 2,60]; 0,581
SUNBEAM	383	10 (2,6)	358	8 (2,2)	1,17 [0,47; 2,93]; 0,740
Gesamt					1,21 [0,68; 2,15]; k. A. ^c
Spezifische UEs					
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)</i>					
RADIANCE B	371	108 (29,1)	366	121 (33,1)	0,88 [0,71; 1,09]; 0,247
SUNBEAM	383	100 (26,1)	358	77 (21,5)	1,21 [0,94; 1,57]; 0,142
Gesamt					1,01 [0,86; 1,19]; k. A.
<i>psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)</i>					
RADIANCE B	371	29 (7,8)	366	28 (7,6)	1,02 [0,62; 1,68]; 0,933
SUNBEAM	383	23 (6,0)	358	21 (5,9)	1,02 [0,58; 1,82]; 0,936
Gesamt ^c					1,02 [0,70; 1,49]; k. A.
<i>grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs)</i>					
RADIANCE B	371	21 (5,7)	366	191 (52,2)	0,11 [0,07; 0,17]; < 0,001
SUNBEAM	383	16 (4,2)	358	188 (52,5)	0,08 [0,05; 0,13]; < 0,001
Gesamt					0,09 [0,07; 0,13]; k. A.
<i>Bradykardie (PT, UEs)</i>					
RADIANCE B	371	k.A. ^p	366	k.A. ^p	k.A. ^p
SUNBEAM	383	k.A.	358	k.A.	k.A.
Gesamt					k.A.
Abbruch wegen UEs					
RADIANCE B	371	8 (2,2)	366	11 (3,0)	0,72 [0,29; 1,76]; 0,467
SUNBEAM	383	10 (2,6)	358	12 (3,4)	0,78 [0,34; 1,78]; 0,553

Endpunkt	Ozanimod		INF-β 1a		Ozanimod vs. INF-β 1a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamt					0,75 [0,41; 1,38]; k. A. ^c
<p>^a RR und KI: laut pharmazeutischem Unternehmer „stratifizierte logistische Regression“, wobei der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>^b Adjustierte jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich Region, Alter sowie Anzahl Gd-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn; logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable</p> <p>^c Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz).</p> <p>^d Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme.</p> <p>^e HR, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region, Alter und EDSS zu Studienbeginn.</p> <p>^f Definiert als EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn; Bestätigung nach 6 Monaten (beziehungsweise zum vorzeitigen Studienabbruch).</p> <p>^g Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>^h MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): aus ANCOVA mit Behandlungsarm und Wert zu Studienbeginn als Kovariaten sowie „ggf. Stratifikationsfaktoren“, wobei der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht.</p> <p>ⁱ Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.</p> <p>^j Bei der Berechnung des z-Scores wurden Ergebnisse des SDMT anstelle des PASAT-3 berücksichtigt.</p> <p>^k Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz).</p> <p>^l Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.</p> <p>^m In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit.</p> <p>ⁿ In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität.</p> <p>^o Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.</p> <p>^p Für die übergeordnete SOC Herzerkrankungen zeigt sich in der Studie RADIANCE B kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (12 [3,2 %] Patienten im Ozanimod-Arm vs. 9 [2,5 %] Patienten im IFN-β-Arm).</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MHCS: Mental Health Composite Score; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl Ereignisse; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (laut pU nach Hedges' g); SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Die vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

ca. 134.000 – 149.000 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

ca. 15.500 – 17.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zeposia (Wirkstoff: Ozanimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ozanimod ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Checkliste für Ärzte, ein Leitfaden für Patienten und Betreuer sowie eine Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ozanimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod	24.391,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19.666,84 €
Interferon beta-1b	16.338,40 €
Glatirameracetat	10.993,44 €
Ocrelizumab	24.601,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	142,28 €
Gesamt:	24.744,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Dezember 2020)

Kosten für sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ocrelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	2	142 €

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod	24.391,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alemtuzumab	51.211,20 € (Jahr 1) 30.726,72 € (Jahr 2)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	58,00 €
Gesamt:	51.269,20 € (Jahr 1) 30.784,72 € (Jahr 2)
Fingolimod	21.545,47 €
Natalizumab	28.986,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2020)

Kosten für sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Alemtuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	5 (Jahr 1) 3 (Jahr 2)	5 (Jahr 1) 3 (Jahr 2)	355,00 € 213,00 €
Natalizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923,00 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Januar 2021 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b) ist bis zum 1. Juli 2021 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken