

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ozanimod (Zeposia) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	12
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten	15
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ozanimod ist der 15. Juli 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 10. Juli 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ozanimod nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ozanimod (Zeposia) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie².
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² 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.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bei Erwachsenen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Ocrelizumab, Peginterferon beta-1a und Teriflunomid.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
 - Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
 - Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
 - Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
 - Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
 - Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
 - Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
 - Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
 - Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Ozanimod ist zugelassen für Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung. Es wird auf Basis des Anwendungsgebietes und des durch die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel vorgeschriebenen sowie in den Leitlinien empfohlenen Therapiealgorithmus eine Unterscheidung hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (aktiv, hochaktiv) vorgenommen.

Glucocorticoide stellen die Therapie der ersten Wahl bei einem akuten Schub dar, werden jedoch für die Schubprophylaxe nicht empfohlen und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie für keine der Patientenpopulationen in Frage.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation angezeigt. Azathioprin ist bei schubförmiger Multipler Sklerose angezeigt, wenn eine immunmodulatorische Therapie und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen. Azathioprin und Mitoxantron kommen aufgrund des Anwendungsgebietes, der Evidenz und des therapeutischen Stellenwertes als Reservepräparate in der Behandlung der RRMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zu 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:

Für diese Patientengruppe stehen gemäß Zulassung und unter Berücksichtigung des zuvor Erläuterten folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Cladribin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Ocrelizumab, Peginterferon beta-1a sowie Teriflunomid.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen neben neueren Wirkstoffen die im klinischen Alltag bewährten Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswegen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m., Plegridy® [pegyliertes Interferon beta-1a] s.c.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich eines Applikationsweges zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (INF-β 1a, s.c.) und Avonex® (INF-β 1a, i.m.) wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in dem Ausmaß einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zugunsten eines der Präparate nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von pegyliertem Interferon-beta ist bislang ausschließlich gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten gegenüber nicht-pegyliertem Interferon oder Wirksamkeitsdaten bei einem Wechsel von nicht-pegyliertem Interferon liegen gemäß Fachinformation nicht vor. Somit liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils eines Fertigarzneimittels vor.

Für die neueren Wirkstoffe Cladribin, Dimethylfumarat und Teriflunomid liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat) ist für keinen dieser Wirkstoffe belegt.

Seit 2018 steht mit dem Wirkstoff Ocrelizumab ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde für Ocrelizumab bei Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, auf Basis von zwei direktvergleichenden Studien ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung werden unter Berücksichtigung der Evidenzlage und der Ergebnisse der Nutzenbewertung für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat und Ocrelizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

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

Für diese Patientengruppe stehen gemäß Zulassung und unter Berücksichtigung des zuvor Erläuterten folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Natalizumab, Ocrelizumab, Peginterferon beta-1a und Teriflunomid.

Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab sind u.a. für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie zugelassen. Neuere Leitlinien empfehlen den Einsatz dieser hochaktiven Wirkstoffe bei Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit Interferonen oder Glatirameracetat einen hochaktiven Krankheitsverlauf zeigen. Bei diesen Patienten stellen die Wirkstoffe Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar und werden daher für Patientenpopulation b) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Therapiehinweise zu Natalizumab und Alemtuzumab sind zu berücksichtigen. Insbesondere für Alemtuzumab ist zu beachten, dass entsprechend der Fachinformation nur ein restriktiver Einsatz möglich ist und nicht regelhaft für alle Patienten infrage kommt.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Patienten, die trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden MS-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, neben den Wirkstoffen Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab auch ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als zweckmäßig angesehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ozanimod wurde jedoch deutlich, dass Patienten, die auf eine Basistherapie (Interferone oder Glatirameracetat) nicht

ausreichend ansprechen und trotz krankheitsmodifizierender Therapie eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse mehrheitlich nicht mehr für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika in Frage kommen. Vielmehr werden diese Patienten regelhaft auf eine aktivere Therapie mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab umgestellt. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit RRMS, die trotz krankheitsmodifizierender Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Dennoch kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, dass bei einzelnen Patienten mit hochaktiver Erkrankung (trotz Vortherapie) aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufs oder der Schwere und Rückbildungstendenz der Schübe auch ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika noch eine mögliche Therapieoption darstellen kann. Insbesondere in Abwesenheit einer allgemein anerkannten Definition einer „hochaktiven Erkrankung“ und unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen lassen sich diese wenigen Patienten jedoch nicht eindeutig abgrenzen und stellen damit keine bewertungsrelevante Patientenpopulation dar. Insgesamt erachtet der G-BA es daher als sachgerecht, von einer gesonderten Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diejenigen Patienten, die für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) in Frage kommen, abzusehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ozanimod wie folgt bewertet:

- 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:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien RADIANCE B und SUNBEAM vor. Beide Studien weisen ein ähnliches Studiendesign auf, welches sich lediglich in der Behandlungsdauer unterscheidet.

Die Studien RADIANCE B und SUNBEAM sind randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudien, die jeweils Ozanimod mit Interferon beta-1a bei Patienten mit RRMS vergleichen. In beide Studien wurden erwachsene Patienten (18 bis 55 Jahre), die ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss oder ≥ 1 Schub innerhalb von 24 Monaten und ≥ 1 Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss hatten, eingeschlossen. Die Patienten durften einen Expanded-Disability-Status-

Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,0 haben und mussten eine diagnostizierte RRMS entsprechend der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 vorweisen.

Insgesamt wurden in beide Studien 2.666 Patienten eingeschlossen und randomisiert einer Behandlung mit 1 mg Ozanimod pro Tag (N = 881), 0,5 mg Ozanimod pro Tag (N = 894) oder 30 µg Interferon beta-1a pro Woche (N = 891) zugeteilt. Da die Dosierung von 0,5 mg nicht der Zulassung entspricht, ist dieser Behandlungsarm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach EDSS-Wert zu Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) und Land.

Die Behandlungsdauer in der Studie RADIANCE B umfasste 24 Monate, während die Behandlungsdauer in der Studie SUNBEAM mindestens 12 Monate betrug und so lange fortgeführt wurde, bis der letzte Patient 12 Monate behandelt wurde (im Median ca. 14 Monate). Nach der jeweiligen verblindeten Behandlungsphase konnten Patienten aus beiden Studien freiwillig an einer offenen 1-armigen Extensionsstudie teilnehmen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte in beiden Studien für 28 Tage.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien maßgeblich zu Monat 12. Für die Nutzenbewertung wurde geprüft, ob in der Studie RADIANCE B Unterschiede in den Effekten der beiden Auswertungszeitpunkte vorlagen. Für die Endpunkte, zu denen Daten vorlagen, zeigten sich keine bedeutenden Abweichungen zwischen den 12- und 24-Monats-Auswertungen. Jedoch lagen nicht für alle Endpunkte entsprechende Daten vor. Insgesamt wurde trotzdem davon ausgegangen, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 12 in der vorliegenden Situation ohne relevanten Informationsverlust möglich ist. Die Metaanalyse war für den Endpunkt bestätigte Krankheitsprogression geplant und erfolgte für die Zulassung.

Relevante Patientenpopulation

Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für eine RRMS erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Die relevante Population umfasst somit jeweils eine Teilpopulation der Gesamtpopulation der Studien RADIANCE B und SUNBEAM. Für die Nutzenbewertung werden daher aus beiden Studien die Daten der Patienten berücksichtigt, die entweder nicht oder nicht angemessen vorbehandelt waren, oder - falls sie angemessenen vorbehandelt waren - eine nicht hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

Als angemessen vorbehandelt definiert der pharmazeutische Unternehmer Patienten, die zu Studienbeginn im vorangegangenen Jahr ≥ 6 Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren (dabei war lediglich die jeweils letzte Behandlung relevant). Eine hohe Krankheitsaktivität wird operationalisiert als ≥ 1 qualifizierenden Schub (d. h. einem Schub während oder bis maximal 2 Monate nach einer angemessenen Vorbehandlung) im vorangegangenen Jahr oder ≥ 1 Gd-Läsion zu Studienbeginn trotz angemessener Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Die relevante Teilpopulation umfasst in beiden Studien jeweils ca. 84 % der Gesamtpopulation.

Basierend auf den verfügbaren Daten zeigen sich für die Teilpopulationen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch zwischen den Studien sind die Patientencharakteristika ausgeglichen. Die Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel 35 Jahre alt, zu etwa 2 Drittel weiblich und zu über 99 % weißer Abstammung. Auffällig ist, dass über 90 % der Patienten aus Osteuropa stammen.

Etwa 85 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von < 4 und etwa 98 % hatten ≥ 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn. Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug etwa 6 Jahre. Der Anteil an Patienten mit ≥ 1 Vortherapie (krankheitsmodifizierend als

auch nicht krankheitsmodifizierend) betrug ca. 93 %. Der Anteil an Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Vortherapie lag jedoch nur bei etwa 16 %.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein Ereignis.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich in der Metaanalyse der jährlichen Schubraten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nach 6 Monaten zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweregrad der Behinderung (erhoben anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC] Scores)

Der MSFC-z-Score wird gemäß Manual aus den Ergebnissen des Timed 25-Foot Walk (T25-FW) Test zur Erfassung der Gehfähigkeit, des 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Erfassung der Koordination sowie des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) zur Erfassung der Kognition berechnet. In der Studie SUNBEAM wurde statt des PASAT-3 der Symbol Digit Modalities Test (SDMT), ein alternatives, valides und empfohlenes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der kognitiven Einschränkung verwendet.

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zeigt sich in der Metaanalyse für den z-Score des MSFC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sehvermögen (Low Contrast Letter Acuity [LCLA])

Für den Endpunkt Sehvermögen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in beiden Studien nicht erhoben wurde.

Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität (Multiple Sclerosis Quality of Life [MSQoL] 54)

Für den MSQoL-54 werden der Physical Health Composite Score (PHCS) und der Mental Health Composite Score (MHCS) betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz von Studienbeginn zu Monat 12 aus der Kovarianzanalyse. Die Items Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion sowie Veränderung der Gesundheit gehen nicht in die Summenscores PHCS und MHCS ein und werden ergänzend dargestellt.

In der Metaanalyse zeigt sich für den PHCS ein statistisch signifikanter Vorteil für Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für den MHCS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich präsentierten Ergebnisse zum SF-36 werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da die Erhebung des SF-36 nicht geplant war und die Informationen bereits in den MSQoL-54 einfließen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) sowie psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse zu Monat 12 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod.

Für den Endpunkt Bradykardie (PT, UEs) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor, da die Anzahl an Ereignissen für diesen Endpunkt nicht den Häufigkeitskriterien zur Darstellung entsprach.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lagen die randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Studien RADIANCE B und SUNBEAM zugrunde, in denen jeweils Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a bei Patienten mit RRMS untersucht wurde. Die vorliegende Bewertung basiert auf der metaanalytischen Auswertung beider Studien maßgeblich zu Monat 12. Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für eine RRMS erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Diese Teilpopulation umfasst in beiden Studien jeweils ca. 84 % der Gesamtpopulation.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe in der Metaanalyse der jährlichen Schubraten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a.

In den Endpunkten bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) nach 6 Monaten, Schweregrad der Behinderung und Sehvermögen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Endpunkt Fatigue wurde in beiden Studien nicht erhoben.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich anhand des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens MSQoL kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Metaanalyse weder bei den SUEs noch bei den Abbrüchen wegen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den spezifischen UEs zeigt sich hingegen für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung ein geringerer Schaden von Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a.

Insgesamt zeigt sich somit ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe. Von dem beobachteten Vorteil in der Reduktion der Schubrate kann jedoch nicht auf einen möglichen Effekt auch bei dem Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression geschlossen werden, der in der Regel erst nach längerer Nachbeobachtungszeit bewertet werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Verzögerung des Krankheitsprogresses ein sehr wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Erkrankung Multiple Sklerose darstellt. In allen weiteren Morbiditätsendpunkten sowie der Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ozanimod und Interferon beta-1a. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich zwar bei einem spezifischen UE (grippeähnliche Erkrankung) im Detail ein Vorteil zugunsten von Ozanimod, jedoch konnten in den Gesamtraten der SUEs und der Therapieabbrüche wegen UEs keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die Effekte von Ozanimod werden deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

In der Gesamtschau lässt sich somit ein geringer Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber einer Behandlung mit Interferon beta-1a bei Patienten mit RRMS, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für eine RRMS erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung jedoch nicht hochaktiv ist, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Nutzenbewertung basiert auf der metaanalytischen Auswertung von zwei direktvergleichenden randomisierten klinischen Studien. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird daher als gering eingestuft. Ebenso wird für die Ergebnisse auf Endpunktebene das Verzerrungspotential als gering eingestuft.

Während die Studie RADIANCE B eine Behandlungsdauer von 24 Monaten umfasste, betrug die Behandlungsdauer der Studie SUNBEAM im Median ca. 14 Monate. Die metaanalytische Auswertung der Ergebnisse basiert maßgeblich auf Studiendaten zu Monat 12. Bei einer chronischen Erkrankung wie der Multiplen Sklerose werden vergleichende Daten über einen Zeitraum von 12 Monaten als nicht ausreichend angesehen, um sichere Aussagen zur Behinderungsprogression sowie zur langfristigen Sicherheit ableiten zu können.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass – trotz einer mittleren Krankheitsdauer vor Studienbeginn von etwa 6 Jahren – jeweils über 80 % der eingeschlossenen Patienten beider Studien zu Studienbeginn noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten hatten. Aufgrund der somit zum Teil langen Krankheitsdauer der Patienten, in der ein Teil der Patienten keine dem aktuellen Versorgungsstandard adäquate Therapie erhalten hat, ist die Repräsentativität der Studienpopulation für den deutschen Versorgungskontext kritisch zu sehen.

Aufgrund dieser bestehenden Unsicherheiten wird trotz des Vorliegens von zwei direktvergleichenden RCTs die Aussagesicherheit von einem Beleg auf einen Hinweis herabgestuft.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien RADIANCE B und SUNBEAM vor. In beiden Studien wird Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) untersucht. Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten, die trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RRMS zeigen.

Für Patienten, die trotz Vorbehandlung noch eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, ist jedoch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation auf eine aktivere Therapie (Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab) nicht umgesetzt. Es liegen somit für diese Patienten keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ozanimod findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für Patienten mit RRMS, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive Erkrankung aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer direktvergleichende Daten von Ozanimod gegenüber einer Therapie mit Interferon beta-1a vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde jedoch deutlich, dass für diese Patienten ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) keine geeignete Therapieoption darstellt. Vielmehr sollten trotz Vortherapie behandelte Patienten mit hochaktiver Erkrankung auf Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab umgestellt werden.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber einer Therapie mit Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab bei RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (trotz krankheitsmodifizierender Vortherapie) treffen zu können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Ozanimod mit einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses für Patientenpopulation b) bis zum 1. Juli 2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ozanimod erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ozanimod vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ozanimod aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Zeposia mit dem Wirkstoff Ozanimod.

Ozanimod ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Auswertung von zwei RCTs vor, in denen jeweils Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a verglichen wurde. Die Auswertung basiert maßgeblich auf Studiendaten zu Monat 12.

Insgesamt zeigt sich ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe sowie bei den spezifischen UEs im Endpunkt grippeähnliche Erkrankung. Der beobachtete Vorteil in der Reduktion der Schubrate spiegelt sich jedoch nicht im Endpunkt der bestätigten Behinderungsprogression wider. Darüber hinaus konnte weder in der Lebensqualität noch in der Gesamtrate der SUEs ein Vorteil von Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a gezeigt werden.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext sowie der Auswertung der Daten zu Monat 12 wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a festgestellt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Auswertung von zwei RCTs vor, in denen jeweils Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a verglichen wurde. Die Auswertung basiert maßgeblich auf Studiendaten zu Monat 12.

Für Patienten, die trotz Vorbehandlung noch eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, ist jedoch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation auf eine aktivere Therapie (Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab) nicht umgesetzt.

Es liegen somit für diese Patienten keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Der Beschluss für Patientenpopulation b) ist befristet bis 1. Juli 2021.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben der Patientenzahlen stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Ocrelizumab im Indikationsgebiet schubförmige Multiple Sklerose (RMS) aus dem Jahr 2018³.

Dem Beschluss wird somit nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese ist mit Unsicherheiten behaftet und der pharmazeutische Unternehmer ermittelt eine größere Anzahl an Patienten als im Beschluss zu Ocrelizumab angegeben. Dies ist insofern widersprüchlich, da das Anwendungsgebiet von Ozanimod (RRMS) gegenüber dem Anwendungsgebiet von Ocrelizumab (RMS) enger gefasst ist und damit einen kleineren Patientenkreis abdeckt. Aus diesem Grund werden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ocrelizumab zugrunde gelegt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Patientenzahlen somit weiterhin als überschätzt angesehen werden.

³ Beschluss vom 2. August 2018 zu Ocrelizumab (RMS + PPMS)

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/ oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für Interferon beta-1a und Glatirameracetat liegen unterschiedliche Wirkstärken und Dosierungsangaben vor. Es werden nur die wirtschaftlichsten Optionen abgebildet.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist auf zwei bis vier Zyklen begrenzt.

Nach 2 Jahren sollte gemäß Fachinformation eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Interferon beta-1a	1 x in 7 Tagen	52,1	1	52,1
Interferon beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Glatirameracetat	3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3	156,4
Ocrelizumab	1 x alle 6 Monate	2	1	2
Patientenpopulation b)				
Alemtuzumab	1. Jahr: 5 aufeinander- folgende Tage	1	5	5
	2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 3 aufeinander- folgende Tage	1	3	3
Fingolimod	1 x täglich	365	1	365
Natalizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365	365 x 0,92 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	1 x 30 µg	52,1	52,1 x 30 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Glatirameracetat	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	156,4	156,4 x 40 mg
Ocrelizumab	600 mg	600 mg	2 x 300 mg	2	4 x 300 mg
Patientenpopulation b)					
Alemtuzumab	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	1. Jahr: 5	1. Jahr: 5 x 12 mg
				2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 3	2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 3 x 12 mg
Fingolimod	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	365	365 x 0,5 mg
Natalizumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13	13 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ozanimod	98 HKP	6.954,77 €	1,77 €	404,18 €	6.548,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alemtuzumab	1 IFK	10.878,05 €	1,77 €	634,04 €	10.242,24 €
Fingolimod	98 HKP	5.786,58 €	1,77 €	0,00 €	5.784,81 €
Glatirameracetat 40 mg	36 FER	2.663,16 €	1,77 €	130,93 €	2.530,46 €
Interferon beta-1a 30 µg	4 PEN	1.660,78 €	1,77 €	149,08 €	1.509,93 €
Interferon beta-1b	42 PLI	4.031,92 €	1,77 €	270,08 €	3.760,07 €
Natalizumab	1 IFK	2.366,91 €	1,77 €	135,39 €	2.229,75 €
Ocrelizumab	2 IFK	12.302,64 €	1,77 €	0,00 €	12.300,87 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; FER = Fertigspritzen; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an. Für die Diagnostik sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁴. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen müssen laut Fachinformation von Ocrelizumab folgende Prämedikationen erfolgen: 100 mg intravenöses Methylprednisolon ca. 30 Minuten sowie ein Antihistaminikum ca. 30 – 60 Minuten vor jeder Ocrelizumab-Infusion. In der Fachinformation wird zur Prämedikation mit einem Antihistaminikum keine weitere konkretisierende Angabe gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Für Alemtuzumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

⁴ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a)				
Ocrelizumab	100 mg Methylprednisolon i.v.	2	17,94 € ⁵	35,88 €
Ocrelizumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ³	1	89,50 €	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation b)				
Alemtuzumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00€

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁵ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ozanimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ozanimod beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 23. November 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. November 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Dezember 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 7. Januar 2021 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	2. Dezember 2020 16. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Januar 2021	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken