



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Ozanimod

Vom 7. Januar 2021

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	20
4.	Verfahrensablauf .....	20
5.	Beschluss .....	22
6.	Anhang.....	37
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	37
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>48</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	48
2.	Bewertungsentscheidung .....	48
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>49</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	50
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	54
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	54
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	56
5.1	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	56
5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	103
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	133
5.4	Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose .....	137
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	145
5.6	Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....	148
5.7	Stellungnahme der Biogen GmbH.....	153
5.8	Stellungnahme des vfa .....	164

5.9	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	172
5.10	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	180
5.11	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	184
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>189</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	189
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	214

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Therapie<sup>2</sup>.
  - 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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

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

<sup>2</sup> 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.

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 Therapie<sup>1</sup>:

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  $\geq 1$  Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss oder  $\geq 1$  Schub innerhalb von 24 Monaten und  $\geq 1$  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  $\geq 6$  Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren (dabei war lediglich die jeweils letzte Behandlung relevant). Eine hohe Krankheitsaktivität wird operationalisiert als  $\geq 1$  qualifizierenden Schub (d. h. einem Schub während oder bis maximal 2 Monate nach einer angemessenen Vorbehandlung) im vorangegangenen Jahr oder  $\geq 1$  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  $\geq 1$  Schub im Jahr vor Studienbeginn. Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug etwa 6 Jahre. Der Anteil an Patienten mit  $\geq 1$  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 2018<sup>3</sup>.

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.

## **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](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

---

<sup>3</sup> Beschluss vom 2. August 2018 zu Ocrelizumab (RMS + PPMS)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenpopulation a)</b>				
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
<b>Patientenpopulation b)</b>				
Alemtuzumab	1. Jahr: 5 aufeinanderfolgende Tage	1	5	5
	2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 3 aufeinanderfolgende 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ozanimod	98 HKP	6.954,77 €	1,77 €	404,18 €	6.548,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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-Tab: 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 erforderlich<sup>4</sup>. 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.

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 € <sup>5</sup>	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) <sup>3</sup>	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

<sup>4</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>5</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

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.

### **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

## 5. Beschluss



**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 03.02.2021 B5

### **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 Therapie<sup>1</sup>.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

<sup>1</sup> 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.
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:<sup>2</sup>

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
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesamtmortalität					
RADIANCE B	371	0 (0)	366	0 (0)	-
SUNBEAM	383	0 (0)	358	0 (0)	-

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

## Morbidität

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N	n <sub>E</sub>	jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>b</sup>	N	n <sub>E</sub>	jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>b</sup>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<i>bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>							
jährliche Schubrate (Gesamt)							
RADIANCE B	370	1. 27	2. 0,17 [0,13; 0,23]	3. 67	4. 88	5. 0,25 [0,19; 0,33]	0,68 [0,51; 0,92]; 0,011
SUNBEAM	383	6. 3	7. 0,16 [0,11; 0,24]	8. 60	9. 39	10. 0,29 [0,20; 0,42]	0,55 [0,41; 0,75]; <0,001
Gesamt		11.	12.	13.	14.	15.	0,62 [0,50; 0,76]; k. A. <sup>c</sup>
<i>davon schwerwiegend<sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)</i>							
RADIANCE B	370	16. 7	17. k. A.	18. 67	19. 5	20. k. A.	k. A.
SUNBEAM	383	21. 2	22. k. A.	23. 60	24. 8	25. k. A.	k. A.
Gesamt		26.	27.	28.	29.	30.	k. A.

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 <sup>e</sup>
<i>bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)<sup>f</sup></i>					
RADIANCE B	31. 70	32. n. e. 30 (8,1)	33. 67	34. n. e. 23 (6,3)	1,31 [0,76; 2,27]; 0,326
SUNBEAM	35. 83	36. n. e. 8 (2,1)	37. 60	38. n. e. 6 (1,7)	1,04 [0,33; 3,26]; 0,946
Gesamt	39.	40.	41.	42.	1,26 [0,77; 2,06]; k. A. <sup>c</sup>
Fatigue					
RADIANCE B	Endpunkt nicht erhoben				
SUNBEAM	Endpunkt nicht erhoben				

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score <sup>i</sup>							
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 <sup>i</sup>	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 <sup>k</sup>							0,02 [-0,02; 0,05] <sup>k</sup> ; 0,406 <sup>k</sup>
Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden] <sup>l</sup> )							
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] <sup>k</sup>
Koordination (9-HPT [Sekunden] <sup>l</sup> )							
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]
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] <sup>k</sup>
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten] <sup>l</sup> )							
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] <sup>l</sup> )							
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] <sup>l</sup> )							
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] <sup>k</sup> ; 0,955 <sup>k</sup>

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
MSQoL-54 <sup>i</sup>							
Summenscore PHCS <sup>m</sup>							
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] <sup>k</sup> ; 0,004 <sup>k</sup>  SMD: 0,15 [0,05; 0,25]
Summenscore MHCS <sup>n</sup>							
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] <sup>k</sup> ; 0,452 <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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]

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	
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] <sup>k</sup>
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]
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
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] <sup>k</sup>
<i>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)<sup>o</sup></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] <sup>k</sup>
<i>Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt)<sup>o</sup></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]

Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
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] <sup>k</sup>

## 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 <sup>a</sup>
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. <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>					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.

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 <sup>a</sup>
<i>Bradykardie (PT, UEs)</i>					
RADIANCE B	371	k.A. <sup>p</sup>	366	k.A. <sup>p</sup>	k.A. <sup>p</sup>
SUNBEAM	383	k.A.	358	k.A.	k.A.
Gesamt					k.A.
<i>Abbruch wegen UEs</i>					
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
Gesamt					0,75 [0,41; 1,38]; k. A. <sup>c</sup>
<p><sup>a</sup> 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><sup>b</sup> 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><sup>c</sup> Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz).</p> <p><sup>d</sup> Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme.</p> <p><sup>e</sup> HR, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region, Alter und EDSS zu Studienbeginn.</p> <p><sup>f</sup> Definiert als EDSS-Anstieg <math>\geq 1</math> Punkt im Vergleich zum Studienbeginn; Bestätigung nach 6 Monaten (beziehungsweise zum vorzeitigen Studienabbruch).</p> <p><sup>g</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p><sup>h</sup> 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><sup>i</sup> Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.</p> <p><sup>j</sup> Bei der Berechnung des z-Scores wurden Ergebnisse des SDMT anstelle des PASAT-3 berücksichtigt.</p> <p><sup>k</sup> Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz).</p> <p><sup>l</sup> Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.</p> <p><sup>m</sup> In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit.</p> <p><sup>n</sup> In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität.</p> <p><sup>o</sup> Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.</p> <p><sup>p</sup> 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<sub>E</sub>: Anzahl Ereignisse; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health</p>					

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 <sup>a</sup>
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					

- 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](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-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
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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 5. November 2020 (BANz AT 20.01.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ozanimod wie folgt ergänzt:

**Ozanimod**

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 Therapie<sup>1</sup>.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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.

<sup>1</sup> Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst in der Regel mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Ausschließlich Vorteil im spezifischen UE grippeähnliche Erkrankung.

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:<sup>2</sup>

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
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>					
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
	N	n <sub>E</sub>	jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>b</sup>	N	n <sub>E</sub>	jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>b</sup>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>

*bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)*

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
<b>Gesamt</b>							0,62 [0,50; 0,76]; k. A. <sup>c</sup>

*davon schwerwiegend<sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)*

RADIANCE B	370	57	k. A.	367	95	k. A.	k. A.
SUNBEAM	383	42	k. A.	360	68	k. A.	k. A.
<b>Gesamt</b>							k. A.

<sup>2</sup> 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] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>		
<b>bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)<sup>f</sup></b>							
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. <sup>c</sup>		
<b>Fatigue</b>							
RADIANCE B	Endpunkt nicht erhoben						
SUNBEAM	Endpunkt nicht erhoben						
Endpunkt	Ozanimod		INF-β 1a		Ozanimod vs. INF-β 1a		
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Schweregrad der Behinderung</b>							
<b>MSFC-z-Score<sup>i</sup></b>							
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 <sup>j</sup>	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 <sup>k</sup>							0,02 [-0,02; 0,05] <sup>k</sup> ; 0,406 <sup>k</sup>
<b>Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden])<sup>l</sup></b>							
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] <sup>k</sup>
<b>Koordination (9-HPT [Sekunden])<sup>l</sup></b>							
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]
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] <sup>k</sup>
<b>Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten])<sup>l</sup></b>							
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						
<b>Kognition (SDMT [korrekte Antworten])<sup>l</sup></b>							
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]



Endpoint	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Sehvermögen (LCLA Kontrast 100 % [korrekt erkannte Buchstaben]<sup>j</sup>)</b>							
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] <sup>k</sup> ; 0,955 <sup>k</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
MSQoL-54 <sup>i</sup>							
Summenscore PHCS <sup>m</sup>							
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] <sup>k</sup> ; 0,004 <sup>k</sup> SMD: 0,15 [0,05; 0,25]
Summenscore MHCS <sup>n</sup>							
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] <sup>k</sup> ; 0,452 <sup>k</sup>
<b>körperliche Funktionsfähigkeit</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>körperliche Rollenfunktion</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>emotionale Rollenfunktion</b>							
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] <sup>k</sup>



Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N <sup>o</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>o</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Schmerz</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>psychisches Wohlbefinden</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>Vitalität</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>Gesundheitswahrnehmung</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>soziale Funktionsfähigkeit</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>kognitive Funktionsfähigkeit</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>gesundheitliche Sorgen</b>							
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]
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] <sup>k</sup>



Endpunkt	Ozanimod			INF-β 1a			Ozanimod vs. INF-β 1a
	N <sup>o</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	N <sup>o</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>h</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Lebensqualität</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>sexuelle Funktionsfähigkeit</b>							
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] <sup>k</sup>
<b>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)<sup>o</sup></b>							
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] <sup>k</sup>
<b>Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt)<sup>o</sup></b>							
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] <sup>k</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>							
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 <sup>a</sup>		
<b>UEs (ergänzend dargestellt)</b>							
RADIANCE B	371	228 (61,5)	366	280 (76,5)	-		
SUNBEAM	383	215 (56,1)	358	263 (73,5)	-		
<b>SUEs</b>							
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. <sup>c</sup>		
<b>Spezifische UEs</b>							
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)</b>							
RADIANCE B	371	108 (29,1)	366	121 (33,1)	0,88 [0,71; 1,09]; 0,247		



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 <sup>a</sup>
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 <sup>c</sup>					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. <sup>p</sup>	366	k. A. <sup>p</sup>	k. A. <sup>p</sup>
SUNBEAM	383	k. A.	358	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
<i>Abbruch wegen UEs</i>					
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
Gesamt					0,75 [0,41; 1,38]; k. A. <sup>c</sup>

- 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.
- 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.
- c Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz).
- d Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme.
- e HR, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region, Alter und EDSS zu Studienbeginn.
- f Definiert als EDSS-Anstieg  $\geq 1$  Punkt im Vergleich zum Studienbeginn; Bestätigung nach 6 Monaten (beziehungswise zum vorzeitigen Studienabbruch).
- g Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- 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.
- i Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.
- j Bei der Berechnung des z-Scores wurden Ergebnisse des SDMT anstelle des PASAT-3 berücksichtigt.
- k Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz).
- l Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.



- m In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit.
- n In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität.
- o Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.
- 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 INF- $\beta$ -Arm).

9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; INF- $\beta$ : 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<sub>E</sub>: 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

- 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 bis 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 bis 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 Zeposla (Wirkstoff: Ozanimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zeposla-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zeposla-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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ozanimod	24 391,01 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
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 €
<b>Gesamt:</b>	<b>24 744,02 €</b>

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
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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ozanimod	24 391,01 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Alemtuzumab	51 211,20 € (Jahr 1) 30 726,72 € (Jahr 2)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	58,00 €
<b>Gesamt:</b>	<b>51 269,20 € (Jahr 1) 30 784,72 € (Jahr 2)</b>
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 am 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Juli 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ozanimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. Dezember 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bu



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ozanimod
- **Handelsname:** Zeposia
- **Therapeutisches Gebiet:** Krankheiten des Nervensystems (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Celgene GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-07-15-D-567)

#### **Modul 1**

(PDF 517.99 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 467.24 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 2.02 MB)

#### **Modul 4**

(PDF 29.93 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 2.93 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ozanimod (Zeposia®)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bu  
Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. 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

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

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

Stand der Information: April 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).*

*Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.01 MB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2020
  - Mündliche Anhörung: 23.11.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ozanimod - 2020-07-15-D-567*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23.11.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ozanimod**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Celgene GmbH	05.11.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	05.11.2020
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), Prof. Stangel/ PD Dr. Warnke	30.10.2020
Novartis Pharma GmbH	03.11.2020
Roche Pharma AG	04.11.2020
Merck Serono GmbH	04.11.2020
Biogen GmbH	05.11.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.11.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.11.2020
Janssen-Cilag GmbH	05.11.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Celgene GmbH</b>						
Neugebauer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hofmann-Xu, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lampl, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hohmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wiendl, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose</b>						
Warnke, Hr. PD Dr.	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Stangel, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Obermoser, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Melzer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Steinl, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Flacke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Merck Serono GmbH						
Rudolf, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Giesl, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Biogen GmbH						
Dichter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Plesnila-Frank, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Dietz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hartmann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Sommer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ederle, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Theisen, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dheban, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	05.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod (Zeposia®)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 13.10.2020 [1].</i></p>	
<p><b><u>Begriffliche Vorbemerkung</u></b></p> <p>Ozanimod (Zeposia®) ist zugelassen zur Anwendung</p> <p><i>„bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.“ [2]</i></p> <p>Im Rahmen der Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der G-BA zudem in Abhängigkeit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets in die beiden folgenden Teilpopulationen vorgenommen [3]:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</li><li>2. Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</li></ol> <p>Zur Vereinfachung der Darstellung werden die beiden Teilpopulationen 1 und 2 in Analogie zum Vorgehen im Dossier im Folgenden als RRMS1 und RRMS2 abgekürzt.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Gesamtschau und Zusatznutzen aus Sicht der Celgene GmbH</u></b></p> <p>Ozanimod zeigt unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder der Krankheitsaktivität der Patienten über die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 hinweg einen Zusatznutzen auf Basis einer konsistent hohen Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Im Einzelnen ermöglicht die Behandlung mit Ozanimod:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (<i>annual relapse rate</i>, ARR) im Vergleich zu Interferon (IFN) <math>\beta</math>-1a und damit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung,</li><li>• ein gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a vergleichbares Risiko für das Auftreten einer bestätigten Behinderungsprogression,</li><li>• eine Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a (RRMS1),</li><li>• eine gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a vergleichbare (RRMS2) bzw. im Hinblick auf körperliche Aspekte sogar verbesserte (RRMS1) krankheitsspezifische und generische Lebensqualität sowie</li><li>• ein positiveres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als das bereits risikoarme IFN <math>\beta</math>-1a, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von grippeähnlicher Erkrankung (RRMS1 + RRMS2).</li></ul> <p>Durch die hohe Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, deckt Ozanimod den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatzmöglichkeiten nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird. Durch die</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten, d. h. für die Mehrzahl der Patienten in der Zielpopulation, und die Darreichung als 1 x tägliche orale Anwendung ist Ozanimod zudem mit einer vergleichsweise geringen therapeutischen Last verbunden, was vorteilhaft für die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der MS-Therapie ist.</p> <p>Der Zusatznutzen von Ozanimod wurde auf Grundlage der beiden großen randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien Radiance Part B und Sunbeam bestimmt, deren Ergebnisse mit Hilfe einer Meta-Analyse auf Grundlage individueller Patientendaten (IPD) zusammengefasst wurden. Insgesamt rechtfertigen Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod in Verbindung mit der hohen Aussagekraft und Konsistenz der zugrundeliegenden Studien in beiden Teilpopulationen des Anwendungsgebiets einen <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>.</p>	
<p><b><u>Übersicht Stellungnahme-Punkte</u></b></p> <p>Die Stellungnahme der Celgene GmbH (im Weiteren: Celgene) bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden 4 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Ozanimod:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Der vom IQWiG bestätigte Zusatznutzen im Endpunkt „Krankheitsschübe“ gilt nicht nur für Männer, sondern für alle Patienten in der Teilpopulation RRMS2.</li><li>2. Spätestens die Vorlage weiterer Analysen als Teil dieser Stellungnahme ermöglicht eine sinnvolle Auswahl und damit Bewertung der spezifischen UE nach System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>, SOC) bzw. Bevorzugtem Begriff (<i>Preferred Term</i>, PT) in RRMS1 und RRMS2. Die Ergebnisse der spezifischen UE sind demnach in der Nutzenbewertung von Ozanimod zu berücksichtigen.</li></ol>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Aus der Bewertung der spezifischen UE ergibt sich für beide Teilpopulationen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch die erhebliche Reduktion des Risikos für grippeähnliche Erkrankungen.</p> <p>4. Die Ergebnisse des SF-36 ermöglichen eine gesonderte Aussage zur generischen Lebensqualität der Patienten und sind daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
<p><b><u>Stellungnahme zu (1)</u></b></p> <p><b>Für Patienten in RRMS2 sieht das IQWiG einen statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a im Endpunkt „Krankheitsschübe“. Aufgrund eines positiven Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ergibt sich laut IQWiG aus diesem Vorteil jedoch nur ein Zusatznutzen für Männer und kein Zusatznutzen für Frauen.</b></p> <p><b>Folgende Gründe sprechen in diesem Zusammenhang jedoch für eine rein zufällige Imbalance zwischen den Subgruppen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>A. Es besteht keine unmittelbar erkennbare biologische, medizinische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte.</b></li><li><b>B. Eine vergleichbare Effektmodifikation findet sich über beide Teilpopulationen hinweg in keinem anderen der untersuchten Endpunkte.</b></li><li><b>C. In der Subgruppenanalyse der eng korrelierten ARR für schwerwiegende Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme ist der Interaktionstest negativ.</b></li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>D. Im gleichen Endpunkt und für das gleiche Subgruppenmerkmal ergeben sich bei ebenfalls signifikantem Interaktionstest gegensätzliche Ergebnisse im Vergleich zum zuvor bewertenden Wirkstoff Fingolimod (D-157).</b></p> <p><b>Celgene ist aufgrund dessen weiterhin davon überzeugt, dass es sich bei den beobachteten Subgruppenergebnissen nicht um eine tatsächliche Effektmodifikation, sondern um einen Zufallsbefund handelt.</b></p> <p><b>Der vom IQWiG bestätigte Zusatznutzen im Endpunkt „Krankheitsschübe“ liegt demnach nicht nur bei Männern, sondern bei allen Patienten in RRMS2 vor. Das Ausmaß des Therapieeffekts in diesem Endpunkt ist, wie im Dossier beschrieben, einer spürbaren Linderung der Erkrankung gleichzusetzen. In Verbindung mit der ebenfalls bestätigten Aussagekraft der Nachweise ergibt sich für Patienten in RRMS2 daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Morbidität.</b></p> <p><u>Begründung</u> In der Nutzenbewertung von Teilpopulation RRMS2, d. h. bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie, erkennt das IQWiG einen statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a im Endpunkt „Krankheitsschübe“ (S. 54). Hieraus leitet das IQWiG jedoch keinen Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation RRMS2 ab, sondern differenziert auf Basis der Beobachtung eines positiven Interaktionstests für das Merkmal Geschlecht im Zusatznutzen zwischen Frauen und Männern (S. 57f).</p> <p>Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Nutzendossiers erläutert, handelt es sich bei diesem Ergebnis aller Voraussicht nach jedoch um einen</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zufallsbefund und nicht um eine tatsächliche Effektmodifikation. Hierfür sprechen 4 Sachverhalte, die im Folgenden näher erläutert werden.</p> <p>Ergänzend wurden die vom IQWiG geforderten Angaben (S. 57) zur Anzahl an Ereignissen, dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate für die Subgruppen nach Geschlecht berechnet und der Stellungnahme im Anhang in Tabelle 5 beigelegt.</p> <p><b>A. Es besteht keine unmittelbar erkennbare biologische, medizinische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte.</b></p> <p><b>B. Eine vergleichbare Effektmodifikation findet sich über beide Teilpopulationen hinweg in keinem anderen der untersuchten Endpunkte.</b></p> <p>Für einen Zufallseffekt spricht zusätzlich, dass in beiden Teilpopulationen in keinem der anderen Endpunkte, die für die Nutzenbewertung von Ozanimod untersucht wurden, ein positiver Interaktionstest für das Merkmal Geschlecht beobachtet wurde. Besonders fällt hierbei auf, dass auch für die ARR in RRMS1 keinerlei Hinweise für eine solche Effektmodifikation nach Geschlecht erkennbar sind. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation wäre jedoch eben das zu erwarten gewesen.</p> <p><b>C. In der Subgruppenanalyse der eng korrelierten ARR für schwerwiegende Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme ist der Interaktionstest negativ.</b></p> <p>Um die Hypothese der zufälligen Imbalance weitergehend zu testen, wurde auf Grundlage der ARR ein Interaktionstest für die schwerwiegenden Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme berechnet (RRMS2, IPD-Meta-Analyse, Zeitraum 0 – EOT). Die Annahme in</p>	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diesem Zusammenhang war, dass eine echte Effektmodifikation bei diesem stark mit der allgemeinen ARR korrelierten Endpunkt ebenfalls zu einem signifikanten Interaktionstest führen sollte. Tatsächlich zeigt der durchgeführte Interaktionstest jedoch ein negatives Ergebnis (<math>p=0,910</math>), was erneut für einen Zufallseffekt spricht.</p> <p><b><i>D. Im gleichen Endpunkt und für das gleiche Subgruppenmerkmal ergeben sich bei ebenfalls signifikantem Interaktionstest gegensätzliche Ergebnisse im Vergleich zum zuvor bewertenden Wirkstoff Fingolimod (D-157).</i></b></p> <p>Eine potentielle Effektmodifikation für das gleiche Subgruppenmerkmal und für den gleichen Endpunkt wie jetzt bei Ozanimod wurde zuvor bereits in der Nutzenbewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS diskutiert ([4].</p> <p>Im Gegensatz zu Ozanimod, für das die beobachteten Ergebnisse auf einen stärkeren Effekt bei Männern hinweisen würden, profitieren von der Fingolimod-Anwendung scheinbar Frauen stärker, d. h. die Interpretation der Effektmodifikation wäre im Vergleich zu Fingolimod umgekehrt. Bereits diese Tatsache alleine lässt eine tatsächliche Effektmodifikation für die ARR aufgrund der gleichen therapeutischen Ansatzpunkte von Fingolimod und Ozanimod im vorliegenden Fall unwahrscheinlich erscheinen und lässt ebenfalls eher auf eine zufällige Imbalance schließen.</p> <p>Hiervon scheint auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auszugehen, die in ihrer Stellungnahme zum Nutzenbewertungsbericht von Fingolimod schreibt, dass</p> <p>„der Differenzierung des Zusatznutzens nach Geschlecht [...] zumindest aus klinischer Sicht nicht unmittelbar gefolgt werden“ kann. [5]</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In ähnlicher Weise hatten sich in der Anhörung zum gleichen Verfahren auch weitere medizinische Experten geäußert [6]. Für die genannte Nutzenbewertung (D-157) kommt der G-BA in den Tragenden Gründen dann ebenfalls zum Schluss, dass</p> <p><i>„keine medizinische Rationale für eine differenzierte Betrachtung nach Geschlecht in dieser Patientenpopulation bzw. in dieser Indikation“</i> besteht [7].</p>	
<p><b><u>Stellungnahme zu (2)</u></b></p> <p>Für das Nutzendossier hatte Celgene entsprechend der Dossier-vorlage u. a. auch Ergebnisse zu spezifischen UE auf Ebene der SOC bzw. PT vorgelegt. Die Auswahl relevanter UE erfolgte hierbei auf Grundlage der Ergebnisse der Meta-Analyse für den Zeitraum von 0 bis 12 Monaten.</p> <p>Nach Ansicht des IQWiG erlaubt diese Vorgehensweise keine sinnvolle Auswahl relevanter spezifischer UE, da zum einen (A) in RRMS2 die Häufigkeitskriterien falsch angewandt seien und zum anderen (B) zu den Studien Radiance Part B und Sunbeam Ergebnisse zu den längeren Zeiträumen bis Monat 24 bzw. bis Behandlungsende (<i>End-of-Treatment</i>, EOT) fehlen. Als Konsequenz wurden die spezifischen UE nach SOC/PT vom IQWiG in die Nutzenbewertung nicht einbezogen.</p> <p>Celgene hat die in der Nutzenbewertung geäußerten Kritikpunkte aufgegriffen und legt ergänzende Analysen zu spezifischen UE mit dieser Stellungnahme vor.</p> <p>Sowohl die Anwendung der Häufigkeitskriterien über die vom IQWiG vorgeschlagene Herangehensweise, als auch die Bestimmung relevanter spezifischer UE über die längeren Zeiträume,</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>führen im Wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen wie die im Nutzendossier verwendete Strategie der Identifikation auf Ebene der Meta-Analyse.</b></p> <p><b>Die Auswertungen zu spezifischen UE können somit für beide Teilpopulationen spätestens mit der Nachlieferung der Ergebnisse in dieser Stellungnahme als vollständig angesehen werden. Die bereits bekannten Ergebnisse, insbesondere zu grippeähnlichen Erkrankungen, bestätigten sich auch in den neuen Auswertungen. Neue Ergebnisse, die einen höheren oder niedrigeren Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a rechtfertigen würden, wurden hingegen nicht identifiziert.</b></p> <p><b>Demnach können die im Dossier dargestellten Auswertungen zu spezifischen UE auf Ebene der SOC/PT uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzendimension Nebenwirkungen herangezogen werden (vgl. folgender Stellungnahmepunkt 3).</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG, dass eine Auswahl (und damit Bewertung) spezifischer UE nicht sinnvoll möglich sei. Als Grund hierfür nennt das IQWiG einerseits, dass</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„der pU in Modul 4 A die Darstellung der Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen separat nach Fragestellung, Studie und Datenschnitt nicht entsprechend der in der Dossievorlage vorgegeben Häufigkeitskriterien vornimmt.“</i> (S. 7)</p> <p>Das IQWiG konkretisiert diesen Kritikpunkt im weiteren Verlauf dahingehend, dass</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„diese Daten zu Monat 12 zwar für [RRMS1] vollständig vor[liegen], nicht jedoch für [RRMS2].“ (S. 25)</i></p> <p>Andererseits fehlen aus der Sicht des IQWiG</p> <p><i>„Daten zu Einzelereignissen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zur Radiance-B-Studie zu Monat 24, sowie zur Sunbeam-Studie zu Behandlungsende.“ (S. 25)</i></p> <p>Auf diese beiden Kritikpunkte wird im Folgenden eingegangen. Sofern sich aus der Berücksichtigung dieser Kritikpunkte weitere zusatznutzenrelevante Ergebnisse zu spezifischen UE auf Ebene der SOC bzw. PT ergeben, werden diese ergänzend dargestellt.</p> <p><b>A. Interpretation der Häufigkeitskriterien</b></p> <p>Die Vorgaben zur Bestimmung der Grenzwerte, ab deren Überschreitung spezifische UE auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, finden sich zu Beginn von Abschnitt 4.3.1.3.1 der Dossievorlage. An der genannten Stelle ist nicht näher spezifiziert, auf Grundlage welcher Patientenzahl (Einzelstudie oder Meta-Analyse) die Grenzwerte zu bestimmen sind, wenn die Bewertung des Zusatznutzens auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse basiert.</p> <p>Weiter findet sich in den Vorgaben zur Durchführung der Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 ein Hinweis, dass</p> <p><i>„bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien [...] die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien“</i> gelten.</p> <p>Ausgehend davon hatte Celgene, in Analogie zur allgemeinen Vorgehensweise bei den Subgruppen, die Grenzwerte zur Darstellung</p>	<p>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.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b)</u></p> <p>Für Patienten, die trotz Vorbehandlung noch eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, ist die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation auf eine aktivere Therapie (Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab) nicht umgesetzt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzelner UE auf Ebene der SOC bzw. PT ebenfalls auf Grundlage der Patientenzahlen der Meta-Analyse berechnet.</p> <p>Für die Teilpopulation RRMS2, für die laut IQWiG die Daten zu UE auf Ebene der SOC bzw. PT nicht vollständig vorgelegt wurden, bedeutet dieses Vorgehen beispielsweise, dass ein spezifisches UE nur dann dargestellt wurde, wenn es <b>in den beiden Studien</b> Radiance Part B und Sunbeam <b>zusammengenommen</b> bei mehr als 9 (Ozanimod) bzw. 10 Patienten (IFN <math>\beta</math>-1a) aufgetreten war (vgl. Tabelle 4-79 in Modul 4).</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme wurde nun geprüft, inwiefern zusätzliche bzw. andere spezifische UE in RRMS2 zu berücksichtigen wären, wenn die Bestimmung der Grenzwerte sowie die Selektion der daraus resultierenden UE auf Ebene der Einzelstudien durchgeführt wird.</p> <p>Das Vorgehen hierzu gliedert sich in die folgenden 2 Teilschritte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestimmung der relevanten Grenzwerte auf Studienebene</li><li>• Prüfen, welche SOC bzw. welche PT die zuvor bestimmten Grenzwerte auf Studienebene überschreiten; Meta-analytische Zusammenfassung derjenigen SOC und PT, die in beiden Studien den jeweiligen Grenzwert überschritten haben</li></ul> <p>Der Vollständigkeit halber wurden diese beiden Schritte zusätzlich für RRMS1 durchgeführt, auch wenn für diese Teilpopulation aus Sicht des IQWiG die Ergebnisse zu spezifischen UE im Hinblick auf die Anwendung der Häufigkeitskriterien vollständig vorlagen. Die Ergebnisse dieser Auswertungen finden sich in Tabelle 8 bis Tabelle 13.</p> <p><i>Bestimmung der relevanten Grenzwerte auf Studienebene</i></p> <p>Durch die Anwendung der Vorgaben des Nutzendossiers auf die Patientenzahl der Einzelstudien ergeben sich die folgenden Grenzwerte</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>zur Darstellung einzelner UE bzw. SUE auf Ebene der SOC/PT (vgl. auch Tabelle 14 und Tabelle 15 im Anhang):  <i>Tabelle 1: Relevante Grenzwerte auf Studienebene zur Darstellung spezifischer UE nach SOC und PT (RRMS2)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Studienarm</th> <th colspan="2">Mindestanzahl an Patienten mit Ereignis, ab dem eine Darstellung erfolgt</th> </tr> <tr> <th>UE</th> <th>Schwere UE, SUE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Radiance Part B</td> <td>Ozanimod</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>IFN <math>\beta</math>-1a</td> <td>6</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sunbeam</td> <td>Ozanimod</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>IFN <math>\beta</math>-1a</td> <td>6</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>IFN: Interferon; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p><i>Prüfen, welche SOC bzw. welche PT die zuvor bestimmten Grenzwerte auf Studienebene überschreiten; Meta-analytische Zusammenfassung derjenigen SOC und PT, die in beiden Studien den jeweiligen Grenzwert überschritten haben</i></p> <p>Die zuvor bestimmten Grenzwerte wurden in einem nächsten Schritt auf die UE-Daten der einzelnen Studien angewendet, um daraus relevante spezifische UE zu identifizieren. Wenn ein SOC oder ein PT in beiden Studien den Grenzwert zur Darstellung überschritt, wurden die Ergebnisse zu diesem UE zusätzlich meta-analytisch zusammengefasst.</p>				Studie	Studienarm	Mindestanzahl an Patienten mit Ereignis, ab dem eine Darstellung erfolgt		UE	Schwere UE, SUE	Radiance Part B	Ozanimod	5	2	IFN $\beta$ -1a	6	3	Sunbeam	Ozanimod	4	2	IFN $\beta$ -1a	6	3
Studie	Studienarm	Mindestanzahl an Patienten mit Ereignis, ab dem eine Darstellung erfolgt																					
		UE	Schwere UE, SUE																				
Radiance Part B	Ozanimod	5	2																				
	IFN $\beta$ -1a	6	3																				
Sunbeam	Ozanimod	4	2																				
	IFN $\beta$ -1a	6	3																				

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p>Die vollständige Auflistung sämtlicher spezifischer UE aus RRMS2, die den Grenzwert zur Darstellung überschritten, sind im Anhang in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt. Die folgende Tabelle 2 enthält zusätzlich eine Zusammenfassung derjenigen UE aus dieser Auswertung, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht.</p> <p><i>Tabelle 2: UE nach SOC/PT, bei denen nach Anwendung der Grenzwerte auf Studienebene ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht – RRMS2, 0 – 12 Monate</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Ozanimod 1 mg</th> <th colspan="2">IFN β-1a</th> <th colspan="2">Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95%-KI]</th> <th>p-Wert<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">SOC</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Meta-Analyse</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> </tr> <tr> <td>Radiance Part B</td> <td>47</td> <td>7 (14,9)</td> <td>56</td> <td>21 (37,5)</td> <td>0,40 [0,19; 0,85]</td> <td>0,0106</td> </tr> <tr> <td>Sunbeam</td> <td>44</td> <td>4 (9,1)</td> <td>60</td> <td>30 (50,0)</td> <td>0,18 [0,07; 0,48]</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse<sup>2</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,27 [0,15; 0,50]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(Tabelle auf der nächsten Seite fortgesetzt)</p>							Studie	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	SOC							Meta-Analyse							Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							Radiance Part B	47	7 (14,9)	56	21 (37,5)	0,40 [0,19; 0,85]	0,0106	Sunbeam	44	4 (9,1)	60	30 (50,0)	0,18 [0,07; 0,48]	<0,0001	Meta-Analyse <sup>2</sup>					0,27 [0,15; 0,50]	
Studie	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a																																																								
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>																																																							
SOC																																																													
Meta-Analyse																																																													
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort																																																													
Radiance Part B	47	7 (14,9)	56	21 (37,5)	0,40 [0,19; 0,85]	0,0106																																																							
Sunbeam	44	4 (9,1)	60	30 (50,0)	0,18 [0,07; 0,48]	<0,0001																																																							
Meta-Analyse <sup>2</sup>					0,27 [0,15; 0,50]																																																								

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Studie	Ozanimod 1 mg		IFN $\beta$ -1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN $\beta$ -1a		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
PT							
Meta-Analyse							
Grippeähnliche Erkrankung							
Radiance Part B	47	3 (6,4)	56	15 (26,8)	0,24 [0,07; 0,77]	0,0069	
Sunbeam	44	0 (0,0)	60	27 (45,0)	0,02 [0,00; 0,39]	<0,0001	
Meta-Analyse <sup>2</sup>					0,10 [0,04; 0,30]		
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, wurde bei Vorliegen von Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> ); RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> ); UE: Unerwünschte Ereignisse							
Beim Vergleich zwischen den im Dossier und den jetzt in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu spezifischen UE zeigen sich keine zusatzenrelevante Unterschiede. Im Speziellen wurden auch keine spezifischen UE identifiziert, bei denen nur in einer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht.  Auf Ebene der SOC wurde über beide Herangehensweisen ausschließlich bezüglich „Allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verabreichungsort“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war hierbei unter Ozanimod um 73% niedriger als unter IFN <math>\beta</math>-1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert.</p> <p>Der Unterschied in dieser SOC ist insbesondere auf den statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod im PT „Grippeähnliche Erkrankungen“ zurückzuführen, dessen relatives Risiko unter Ozanimod mit 90% ebenfalls erheblich vermindert war.</p> <p>Darüber hinaus überschritt bei den SUE und schweren UE, übereinstimmend mit den Ergebnissen der Meta-Analyse, keine der SOC und keiner der PT die Grenzwerte auf Studienebene (siehe Tabelle 18 bis Tabelle 21).</p> <p><b>B. Ergebnisse zu spezifischen UE bis Monat 24 bzw. bis EOT</b></p> <p>Die vom IQWiG geforderten vollständigen Auflistungen der spezifischen UE nach SOC und PT bis Monat 24 (Radiance Part B) bzw. bis EOT (Sunbeam) finden sich für RRMS1 im Anhang in Tabelle 22 bis Tabelle 31 und für RRMS2 in Tabelle 32 bis Tabelle 41. Für die Identifikation relevanter UE wurden die in Tabelle 1 genannten Grenzwerte verwendet.</p> <p>Die folgende Tabelle 3 enthält als Zusammenfassung diejenigen spezifischen UE auf Ebene der SOC und PT, bei denen in RRMS1 über die längeren Zeiträume ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen war. Die entsprechende Zusammenfassung für RRMS2 findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p><i>Tabelle 3: UE nach SOC/PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht – RRMS1, Radiance Part B (0 – 24 Monate) und Sunbeam (0 – EOT)</i></p>						
SOC/PT	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
Radiance Part B (0 – 24 Monate)						
SOC						
Allgemeine Erkrankungen <sup>3</sup>	371	59 (15,9)	366	224 (61,2)	0,26 [0,20; 0,33]	<0,0001
Untersuchungen	371	70 (18,9)	366	49 (13,4)	1,41 [1,01; 1,97]	0,0434
PT						
Grippeähnliche Erkrankung	371	22 (5,9)	366	192 (52,5)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,0001
Fieber	371	9 (2,4)	366	26 (7,1)	0,34 [0,16; 0,72]	0,0029
Schmerzen im Oropharynx	371	2 (0,5)	366	11 (3,0)	0,18 [0,04; 0,80]	0,0110
Arthralgie	371	11 (3,0)	366	3 (0,8)	3,62 [1,02; 12,86]	0,0330
(Tabelle auf der nächsten Seite fortgesetzt)						

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
SOC/PT	Ozanimod 1 mg		IFN $\beta$ -1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN $\beta$ -1a		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	371	23 (6,2)	366	8 (2,2)	2,84 [1,29; 6,26]	0,0067	
Sunbeam (0 – EOT)							
SOC							
Allgemeine Erkrankungen <sup>3</sup>	383	39 (10,2)	358	214 (59,8)	0,17 [0,13; 0,23]	<0,0001	
Untersuchungen	383	56 (14,6)	358	32 (8,9)	1,64 [1,09; 2,46]	0,0169	
PT							
Grippeähnliche Erkrankung	383	16 (4,2)	358	188 (52,5)	0,08 [0,05; 0,13]	<0,0001	
Fieber	383	5 (1,3)	358	25 (7,0)	0,19 [0,07; 0,48]	<0,0001	
Alaninaminotransferase erhöht	383	19 (5,0)	358	6 (1,7)	2,96 [1,20; 7,33]	0,0134	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	383	15 (3,9)	358	2 (0,6)	7,01 [1,61; 30,44]	0,0023	

(Tabelle auf der nächsten Seite fortgesetzt)

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
SOC/PT	Ozanimod 1 mg		IFN $\beta$ -1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN $\beta$ -1a		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
Virusinfektion der Atemwege	383	12 (3,1)	358	3 (0,8)	3,74 [1,06; 13,14]	0,0267	
<p><sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten  <sup>3)</sup> Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort            Um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, wurde bei Vorliegen von Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.            IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschte Ereignisse</p>							
<p><b>Tabelle 4: UE nach SOC/PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht – RRMS2, Radiance Part B (0 – 24 Monate) und Sunbeam (0 – EOT)</b></p>							
SOC/PT	Ozanimod 1 mg		IFN $\beta$ -1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN $\beta$ -1a		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
Radiance Part B (0 – 24 Monate)							
SOC							
Allgemeine Erkrankungen <sup>3</sup>	47	8 (17,0)	56	22 (39,3)	0,43 [0,21; 0,88]	0,0137	
(Tabelle auf der nächsten Seite fortgesetzt)							

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>SOC/PT</b>	<b>Ozanimod 1 mg</b>		<b>IFN β-1a</b>		<b>Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>	
<b>PT</b>							
Grippeähnliche Erkrankung	47	3 (6,4)	56	15 (26,8)	0,24 [0,07; 0,77]	0,0069	
<b>Sunbeam (0 – EOT)</b>							
<b>SOC</b>							
Allgemeine Erkrankungen <sup>3</sup>	44	5 (11,4)	60	30 (50,0)	0,23 [0,10; 0,54]	<0,0001	
Untersuchungen	44	7 (15,9)	60	2 (3,3)	4,77 [1,04; 21,88]	0,0249	
<b>PT</b>							
Grippeähnliche Erkrankung	44	0 (0,0)	60	27 (45,0)	0,02 [0,00; 0,39]	<0,0001	
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten <sup>3)</sup> Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, wurde bei Vorliegen von Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> ); RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> ); UE: Unerwünschte Ereignisse							

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse der Auswertungen der UE in den Einzelstudien über einen längeren Zeitraum bestätigen für beide Teilpopulationen die Auswertungen aus der Meta-Analyse bis Monat 12. Insbesondere konnten die in der Meta-Analyse beobachteten, statistisch signifikanten Vorteile von Ozanimod gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a im PT „Grippeähnliche Erkrankung“ in den Ergebnissen von Radiance Part B bis Monat 24 und von Sunbeam bis EOT bestätigt werden.</p> <p>Daneben wurden weitere, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Auswertungen der UE über die längeren Zeiträume beobachtet. Es handelt sich insgesamt um sehr geringe Ereigniszahlen, damit ist nach Ansicht von Celgene keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse möglich. Dementsprechend ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod.</p> <p>Bei den SUE und den schweren UE überschritt in beiden Teilpopulationen auch bis Monat 24 bzw. bis EOT keine der SOC und keiner der PT die Grenzwerte auf Studienebene.</p>	
<p><b><u>Stellungnahme zu (3)</u></b></p> <p><b>Wie im vorangegangenen Stellungnahmepunkt 2 beschrieben, war das IQWiG in seiner Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass eine Auswahl spezifischer UE bei der Nutzenbewertung von Ozanimod aus verschiedenen Gründen „nicht sinnvoll möglich“ sei (S. 7, S. 36). Infolgedessen hatte das IQWiG die spezifischen UE in beiden Teilpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.</b></p> <p><b>Die im Nutzenbewertungsbericht aufgeführten Kritikpunkte werden von Celgene durch die Vorlage zusätzlicher Auswertungen in dieser</b></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme vollumfänglich adressiert. Im Vergleich zu den bereits im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen ergibt sich durch die neuen Auswertungen kein neuer Sachverhalt in Bezug auf den Zusatznutzen in der Nutzendimension Nebenwirkungen.</b></p> <p><b>Bereits in den im Nutzendossier zur Verfügung gestellten Auswertungen ist ersichtlich, dass die Therapie mit Ozanimod im Vergleich zur IFN-<math>\beta</math>-1a-Therapie in beiden Teilpopulationen mit einer erheblichen Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten von UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ einhergeht:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>IPD-Meta-Analyse, 0 – 12 Monate, RR [95%-KI]</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>RRMS1: 0,09 [0,07; 0,13]</b></li><li>○ <b>RRMS2: 0,10 [0,04; 0,30]</b></li></ul></li></ul> <p><b>Die Ergebnisse der für die Stellungnahme durchgeführten Analysen bestätigen diesen Befund: Sowohl die Auswertung dieses PTs auf Ebene der Einzelstudien als auch über den längeren Zeitraum von 24 Monaten (Radiance Part B) bzw. bis EOT (Sunbeam) zeigen eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos für grippeähnliche Erkrankungen zu Gunsten von Ozanimod.</b></p> <p><b>Bei den grippeähnlichen Erkrankungen handelt es sich um einen vom G-BA in der Indikation RRMS allgemein anerkannten patientenrelevanten Endpunkt [7, 8]. Die in beiden Teilpopulationen beobachteten Effekte bezüglich grippeähnlicher Erkrankungen sind einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen durch Ozanimod im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a gleichzusetzen.</b></p> <p><b>In Verbindung mit der vom IQWiG bestätigten Aussagekraft der Nachweise (S. 61f) ergibt sich damit für die Nutzendimension Nebenwirkungen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>für Ozanimod – und dies sowohl für Patienten in RRMS1 als auch für Patienten in RRMS2.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für nähere Erläuterungen siehe auch die Abschnitte 4.3.1.3.1.7 und 4.4.2 von Modul 4 des Nutzendossiers.</p>	
<p><b><u>Stellungnahme zu (4)</u></b></p> <p><b>Die Ergebnisse des Short Form 36 Version 1 (SF-36v1) wurden vom IQWiG in der Nutzenbewertung von Ozanimod nicht berücksichtigt, da die Auswertung nicht vorgeplant war und aus Sicht des IQWiG eine Doppelbewertung mit dem Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54) vorliegt.</b></p> <p><b>Hierzu lässt sich sagen, dass</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>A. eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auszuschließen ist, da die Auswertung der generischen Lebensqualität, z. B. über den SF-36, vom G-BA explizit empfohlen wurde, und</b></li><li><b>B. die gesonderte Betrachtung des SF-36 einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Nutzenbewertung darstellt.</b></li></ul> <p><b>Nach Ansicht von Celgene stellen die Kritikpunkte des IQWiG kein grundsätzliches Bewertungshemmnis für den SF-36 dar. Insbesondere erscheint eine vollständige Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse in Anbetracht der Möglichkeit, etwaige Unsicherheiten alternativ über eine Anpassung des Verzerrungspotentials zu adressieren, als nicht sachgerecht.</b></p> <p><b>Die Ergebnisse des SF-36 sind demnach in die Nutzenbewertung von Ozanimod einzubeziehen. Damit einhergehend sollte auch der Zusatznutzen im Endpunkt „Generische Lebensqualität gemessen</b></p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer 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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>anhand SF-36“, der für Patienten in RRMS1 besteht, anerkannt werden.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für das Nutzendossier hat Celgene eine Auswertung von Daten zur generischen Lebensqualität der Patienten in den Studien Radiance Part B und Sunbeam vorgenommen. Die Auswertung der generischen Lebensqualität basierte auf den ersten 36 Fragen des MSQoL-54, die wortgleich mit den 36 Fragen des generischen Fragebogens SF-36v1 sind.</p> <p>Vom G-BA wurde eine Auswertung der generischen Lebensqualität (z. B. über den SF-36) im Beratungsgespräch von Ozanimod explizit empfohlen [9].</p> <p>Die Auswertung der Ergebnisse des SF-36 ergab für Ozanimod in RRMS1 eine moderate Verringerung des Risikos, bis Monat 12 eine klinisch relevante Verschlechterung (<math>\geq 5</math> Punkte) des Physical Composite Score (PCS) des SF-36 erleiden zu müssen (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,95]).</p> <p>Für RRMS2 konnten keine Unterschiede in der generischen Lebensqualität zwischen Ozanimod und IFN <math>\beta</math>-1a beobachtet werden.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung hatte das IQWiG diese im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen der generischen Lebensqualität jedoch nicht berücksichtigt, da</p> <p><i>„die Erhebung des SF-36 nicht geplant war und die Informationen bereits in den MSQoL-54 einfließen.“ (S. 36)</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wird im Folgenden auf diese beiden Kritikpunkte des IQWiG eingegangen und erläutert, warum eine gesonderte Bewertung der Ergebnisse des SF-36 zusätzlich zum MSQoL-54 sachgerecht ist.</p> <p><b>A. Eine ergebnisgesteuerte Auswertung des SF-36 ist auszuschließen</b></p> <p>Als einen der Gründe, warum die Ergebnisse des SF-36 in der Nutzenbewertung von Ozanimod nicht berücksichtigt wurden, nennt das IQWiG die Tatsache, dass die Auswertung nicht vorgeplant war.</p> <p>Tatsächlich war eine separate Erhebung der generischen Lebensqualität zusätzlich zum MSQoL-54 in Radiance Part B und Sunbeam nicht vorgesehen. Bei Verwendung speziell des SF-36 hätte ein solches Vorgehen zu einer unnötigen Doppelbelastung der Patienten geführt, da die identischen 36 Fragen zweimal zu beantworten gewesen wären. Planung und Durchführung der Analysen sind in diesem Fall vielmehr das direkte Resultat der Empfehlungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch, so dass eine ergebnisgesteuerte Auswertung ausgeschlossen werden kann.</p> <p><b>B. Die gesonderte Betrachtung des SF-36 bedeutet einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Nutzenbewertung</b></p> <p>Die vollständige Nicht-Berücksichtigung der zusätzlichen Analyse des SF-36 aufgrund der Tatsache, dass die Informationen des SF-36 bereits in den MSQoL-54 einfließen, erscheint nicht sachgerecht. Zwar fließen diese Informationen tatsächlich in den MSQoL-54 ein, jedoch werden sie im MSQoL-54 anders gewichtet und zusätzlich mit den Informationen aus anderen Fragen verbunden. Auf diese Weise erlaubt der MSQoL-54 in letzter Konsequenz eine Aussage zur krankheitsspezifischen Lebensqualität, und nicht – oder nur sehr eingeschränkt – zur</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>generischen Lebensqualität. Eine solche Aussage ist im Rahmen der Studien Radiance Part B und Sunbeam ausschließlich über die gesonderte Auswertung des SF-36 möglich.</p> <p>Des Weiteren erlaubt die separate Auswertung der SF-36-Daten im Hinblick auf die Nutzenbewertung spezielle Analysemethoden, die mit dem MSQoL-54 nicht möglich sind. Hierzu gehört beispielsweise die Möglichkeit von Responderanalysen mit einer vom G-BA allgemein anerkannten klinischen Relevanzschwelle (hier: <math>\geq 5</math> Punkte im SF-36). Beim MSQoL-54 sind solche Analysen mangels einer validierten Relevanzschwelle nicht möglich.</p> <p>Durch die Unterschiede zwischen MSQoL-54 und SF-36 ergibt sich dadurch eine zusätzliche Informationslage, die eine gesonderte Betrachtung der Ergebnisse des SF-36 als gerechtfertigt erscheinen lässt. Dies ist auch aufgrund dessen von besonderer Bedeutung, dass eine Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse des SF-36 aufgrund einer möglichen Doppelbewertung mit dem MSQoL-54, den Zusatznutzen negieren würde, der für Patienten in RRMS1 bezüglich der körperlichen Aspekte der generischen Lebensqualität besteht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 69	<p><u>Aussage des IQWiG</u>            „Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ozanimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen.</p> <p>Für Ozanimod sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU – mit Ausnahme von Alemtuzumab – von einer kontinuierlichen Therapie aus. Für Alemtuzumab nimmt er je eine Behandlungsphase im 1. und 2. Jahr an. Dies ist nachvollziehbar, da es sich gemäß Fachinformation um eine zeitlich begrenzte Therapie handelt.</p> <p>Der pU rundet – mit Ausnahme von IFN-β 1b – die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf ganze Zahlen ab.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Sämtliche Angaben in der entsprechenden Spalte von Tabelle 3-15 des Nutzendossiers sind korrekt auf eine Nachkommastelle gerundet. Bei Berechnungen, die in einem ganzzahligen Ergebnis resultierten (z. B. Ozanimod: 1 × täglich für 365 Tage = 365 Behandlungstage) wurde lediglich auf die Angabe der Nachkommastelle (,0) verzichtet.</p>	

## Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurde auch das Nutzendossier von Ozanimod (Zeposia®) als Quelle herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass die genannten Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **3 und 9** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Celgene bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "BG" gekennzeichnet.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Ozanimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf).
2. Celgene GmbH (2020): Zeposia® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 04.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte - Nr. 313. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 14.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf).
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2015): Stellungnahme zu: Fingolimod, Nr. 313, A15-12, Version 1.0, 29.06.2015. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Fingolimod/Fingolimod-NB.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Fingolimod. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-165/2015-08-11\\_Wortprotokoll\\_end\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-165/2015-08-11_Wortprotokoll_end_Fingolimod.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod; Verfahrensnummer D-157. [Zugriff: 11.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01\\_AM-RL-XII\\_2015-04-01-D-157\\_Fingolimod-Abl-Befr\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ocrelizumab\\_D-332\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-276.

## Anhang

### Zu (1)

Tabelle 5: Ergebnisse für die ARR nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Einzelstudien und IPD-Meta-Analyse, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Subgruppe	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignis	ARR [95%-KI] <sup>1</sup>	N	Patienten mit Ereignis	ARR [95%-KI] <sup>1</sup>	Verhältnis der Raten [95%-KI]; p-Wert <sup>1</sup>
Radiance Part B							
Männer	13	1	0,00 [0,00; 3,17·10 <sup>210</sup> ]	16	16	0,00 [0,00; 3,52·10 <sup>211</sup> ]	0,09 [0,01; 0,68]; 0,020 <sup>3</sup>
Frauen	34	13	0,22 [0,12; 0,39]	40	22	0,35 [0,21; 0,57]	0,62 [0,31; 1,24]; 0,180
							Interaktion: p=0,008
Sunbeam							
Männer	17	2	0,00 [0,00; 6,611·10 <sup>46</sup> ]	19	13	0,01 [0,00; 3,571·10 <sup>47</sup> ]	0,19 [0,04; 0,83]; 0,028
Frauen	27	8	0,19 [0,06; 0,60]	41	20	0,33 [0,12; 0,93]	0,56 [0,24; 1,30]; 0,179
							Interaktion: p=0,175
IPD-Meta-Analyse <sup>2</sup>							
Männer							0,14 [0,04; 0,48]
Frauen							0,60 [0,35; 1,02]
							Interaktion: p=0,03
<sup>1</sup> ) ARR und KI (pro Behandlungsarm) sowie Verhältnis der Raten mit KI (Gruppenvergleich): Negativ-Binomial-Modell <sup>2</sup> ) Meta-Analyse mit festem Effekt (inverse Varianz) <sup>3</sup> ) Negative der Hessematrix nicht positiv definit ARR: Jährliche Schubrate ( <i>annualized relapse rate</i> ); IFN: Interferon; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall							

### Zu (2)

Tabelle 5: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT (RRMS1)

Therapiearm	N	Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT		
		10%	10 Patienten UND 1%	
			10 Pat.	1%
Radiance Part B				
Ozanimod	371	37	10	1
			= 10	
IFN β-1a	366	37	10	1
			= 10	
Sunbeam				
Ozanimod	383	38	10	1
			= 10	
IFN β-1a	358	36	10	1

			= 10
Für die Bestimmung des Grenzwerts wird dasjenige Kriterium herangezogen, das in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt).			
IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> ); SOC: System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> ); UE: Unerwünschte Ereignisse			

**Tabelle 6: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der SUE nach SOC und PT (RRMS1)**

Therapiearm	N	Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT		
		5%	10 Patienten UND 1%	
			10 Pat.	1%
Radiance Part B				
Ozanimod	371	19	10	1
			= 10	
IFN β-1a	366	18	10	1
			= 10	
Sunbeam				
Ozanimod	383	19	10	1
			= 10	
IFN β-1a	358	18	10	1
			= 10	
Für die Bestimmung des Grenzwerts wird dasjenige Kriterium herangezogen, das in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt).				
IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> ); SOC: System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> ); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				

**Tabelle 7: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Radiance Part B	371	48 (12,9)	366	220 (60,1)	0,22 [0,16; 0,28]	0,10 [0,07; 0,14]	-0,47 [-0,53; -0,41]	<0,0001
Sunbeam	383	38 (9,9)	358	214 (59,8)	0,17 [0,12; 0,23]	0,07 [0,05; 0,11]	-0,50 [-0,56; -0,44]	<0,0001
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,19 [0,15; 0,23]	0,09 [0,07; 0,11]		
<b>SOC Augenerkrankungen</b>								
Radiance Part B	371	16 (4,3)	366	18 (4,9)	0,88 [0,45; 1,69]	0,87 [0,44; 1,74]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6955
Sunbeam	383	11 (2,9)	358	17 (4,8)	0,60 [0,29; 1,27]	0,59 [0,27; 1,28]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1810
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,74 [0,45; 1,21]	0,73 [0,44; 1,22]		
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Radiance Part B	371	21 (5,7)	366	27 (7,4)	0,77 [0,44; 1,33]	0,75 [0,42; 1,36]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,3453
Sunbeam	383	12 (3,1)	358	8 (2,2)	1,40 [0,58; 3,39]	1,42 [0,57; 3,50]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4510
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,92 [0,58; 1,46]	0,91 [0,56; 1,49]		
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>								

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
Radiance Part B	371	15 (4,0)	366	11 (3,0)	1,35 [0,63; 2,89]	1,36 [0,62; 3,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4455
Sunbeam	383	11 (2,9)	358	10 (2,8)	1,03 [0,44; 2,39]	1,03 [0,43; 2,45]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9486
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,19 [0,68; 2,10]	1,20 [0,67; 2,15]		
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Radiance Part B	371	17 (4,6)	366	18 (4,9)	0,93 [0,49; 1,78]	0,93 [0,47; 1,83]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,8304
Sunbeam	383	10 (2,6)	358	13 (3,6)	0,72 [0,32; 1,62]	0,71 [0,31; 1,64]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,4238
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,84 [0,51; 1,39]	0,83 [0,49; 1,41]		
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Radiance Part B	371	2 (0,5)	366	10 (2,7)	0,20 [0,04; 0,89]	0,19 [0,04; 0,89]	-0,02 [-0,04; -0,00]	0,0187
Sunbeam	383	11 (2,9)	358	12 (3,4)	0,86 [0,38; 1,92]	0,85 [0,37; 1,96]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7068
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,56 [0,28; 1,11]	0,55 [0,28; 1,11]		
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Radiance Part B	371	35 (9,4)	366	37 (10,1)	0,93 [0,60; 1,45]	0,93 [0,57; 1,51]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7577
Sunbeam	383	27 (7,0)	358	17 (4,8)	1,48 [0,82; 2,68]	1,52 [0,81; 2,84]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,1857
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,11 [0,78; 1,58]	1,12 [0,77; 1,64]		
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Radiance Part B	371	55 (14,8)	366	64 (17,5)	0,85 [0,61; 1,18]	0,82 [0,55; 1,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,3265
Sunbeam	383	47 (12,3)	358	34 (9,5)	1,29 [0,85; 1,96]	1,33 [0,84; 2,13]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,2268
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,00 [0,78; 1,30]	1,01 [0,75; 1,36]		
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>								
Radiance Part B	371	33 (8,9)	366	28 (7,6)	1,16 [0,72; 1,88]	1,18 [0,70; 1,99]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,5401
Sunbeam	383	16 (4,2)	358	7 (2,0)	2,14 [0,89; 5,13]	2,19 [0,89; 5,38]	0,02 [-0,00; 0,05]	0,0815
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,36 [0,89; 2,07]	1,39 [0,89; 2,18]		
<b>SOC Herzerkrankungen</b>								
Radiance Part B	371	12 (3,2)	366	9 (2,5)	1,32 [0,56; 3,08]	1,33 [0,55; 3,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5272
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Radiance Part B	371	108 (29,1)	366	121 (33,1)	0,88 [0,71; 1,09]	0,83 [0,61; 1,14]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,2470
Sunbeam	383	100 (26,1)	358	77 (21,5)	1,21 [0,94; 1,57]	1,29 [0,92; 1,81]	0,05 [-0,02; 0,11]	0,1424
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,01 [0,86; 1,19]	1,02 [0,81; 1,28]		
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>								
Radiance Part B	371	29 (7,8)	366	28 (7,6)	1,02 [0,62; 1,68]	1,02 [0,60; 1,76]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9326
Sunbeam	383	23 (6,0)	358	21 (5,9)	1,02 [0,58; 1,82]	1,03 [0,56; 1,89]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,9361
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,02 [0,70; 1,49]	1,02 [0,68; 1,54]		
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>								
Radiance Part B	371	32 (8,6)	366	34 (9,3)	0,93 [0,59; 1,47]	0,92 [0,56; 1,53]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,7523

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
Sunbeam	383	39 (10,2)	358	29 (8,1)	1,26 [0,79; 1,99]	1,29 [0,78; 2,13]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3269
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,08 [0,78; 1,50]	1,09 [0,76; 1,56]		
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Sunbeam	383	18 (4,7)	358	13 (3,6)	1,29 [0,64; 2,60]	1,31 [0,63; 2,71]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4682
<b>SOC Untersuchungen</b>								
Radiance Part B	371	50 (13,5)	366	29 (7,9)	1,70 [1,10; 2,63]	1,81 [1,12; 2,93]	0,06 [0,01; 0,10]	0,0149
Sunbeam	383	46 (12,0)	358	26 (7,3)	1,65 [1,05; 2,62]	1,74 [1,05; 2,89]	0,05 [0,01; 0,09]	0,0293
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,68 [1,22; 2,30]	1,78 [1,25; 2,52]		
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Radiance Part B	371	17 (4,6)	366	18 (4,9)	0,93 [0,49; 1,78]	0,93 [0,47; 1,83]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,8304
Sunbeam	383	10 (2,6)	358	12 (3,4)	0,78 [0,34; 1,78]	0,77 [0,33; 1,81]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,5529
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,87 [0,52; 1,45]	0,86 [0,51; 1,47]		

1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
2) Modell mit festen Effekten  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

**Tabelle 8: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
<b>PT Alanin-Aminotransferase erhöht</b>								
Radiance Part B	371	18 (4,8)	366	12 (3,3)	1,48 [0,72; 3,03]	1,50 [0,71; 3,17]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,2802
Sunbeam	383	15 (3,9)	358	4 (1,1)	3,51 [1,17; 10,46]	3,61 [1,19; 10,97]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0161
Metaanalyse <sup>2</sup>					2,00 [1,11; 3,60]	2,04 [1,11; 3,75]		
<b>PT Atemwegsinfektion</b>								
Radiance Part B	371	4 (1,1)	366	12 (3,3)	0,33 [0,11; 1,01]	0,32 [0,10; 1,01]	-0,02 [-0,04; -0,00]	0,0405
<b>PT Fieber</b>								
Radiance Part B	371	6 (1,6)	366	24 (6,6)	0,25 [0,10; 0,60]	0,23 [0,09; 0,58]	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0007
Sunbeam	383	5 (1,3)	358	25 (7,0)	0,19 [0,07; 0,48]	0,18 [0,07; 0,47]	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,22 [0,11; 0,41]	0,20 [0,11; 0,40]		
<b>PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>								
Radiance Part B	371	14 (3,8)	366	6 (1,6)	2,30 [0,89; 5,92]	2,35 [0,89; 6,19]	0,02 [-0,00; 0,04]	0,0748
Sunbeam	383	12 (3,1)	358	2 (0,6)	5,61 [1,26; 24,88]	5,76 [1,28; 25,91]	0,03 [0,01; 0,04]	0,0102
Metaanalyse <sup>2</sup>					3,14 [1,43; 6,91]	3,23 [1,45; 7,18]		
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>								

	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
Radiance Part B	371	21 (5,7)	366	191 (52,2)	0,11 [0,07; 0,17]	0,05 [0,03; 0,09]	-0,47 [-0,52; -0,41]	<0,0001
Sunbeam	383	16 (4,2)	358	188 (52,5)	0,08 [0,05; 0,13]	0,04 [0,02; 0,07]	-0,48 [-0,54; -0,43]	<0,0001
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,09 [0,07; 0,13]	0,05 [0,03; 0,07]		
<b>PT Harnwegsinfektion</b>								
Radiance Part B	371	11 (3,0)	366	11 (3,0)	0,99 [0,43; 2,25]	0,99 [0,42; 2,30]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9742
Sunbeam	383	12 (3,1)	358	7 (2,0)	1,60 [0,64; 4,02]	1,62 [0,63; 4,17]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3111
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,23 [0,67; 2,26]	1,24 [0,66; 2,31]		
<b>PT Hypertonie</b>								
Radiance Part B	371	12 (3,2)	366	9 (2,5)	1,32 [0,56; 3,08]	1,33 [0,55; 3,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5272
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>								
Radiance Part B	371	16 (4,3)	366	17 (4,6)	0,93 [0,48; 1,81]	0,93 [0,46; 1,86]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,8276
Sunbeam	383	15 (3,9)	358	14 (3,9)	1,00 [0,49; 2,05]	1,00 [0,48; 2,11]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9967
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,96 [0,59; 1,57]	0,96 [0,58; 1,60]		
<b>PT Kopfschmerz</b>								
Radiance Part B	371	27 (7,3)	366	38 (10,4)	0,70 [0,44; 1,12]	0,68 [0,40; 1,13]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1375
Sunbeam	383	31 (8,1)	358	20 (5,6)	1,45 [0,84; 2,49]	1,49 [0,83; 2,66]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,1782
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,96 [0,68; 1,37]	0,96 [0,66; 1,40]		
<b>PT Nasopharyngitis</b>								
Radiance Part B	371	45 (12,1)	366	35 (9,6)	1,27 [0,84; 1,93]	1,31 [0,82; 2,08]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,2631
Sunbeam	383	23 (6,0)	358	30 (8,4)	0,72 [0,42; 1,21]	0,70 [0,40; 1,23]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2103
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,01 [0,73; 1,40]	1,01 [0,71; 1,44]		
<b>PT Orthostasesyndrom</b>								
Radiance Part B	371	17 (4,6)	366	14 (3,8)	1,20 [0,60; 2,39]	1,21 [0,59; 2,49]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6089
<b>PT Rückenschmerzen</b>								
Sunbeam	383	13 (3,4)	358	6 (1,7)	2,03 [0,78; 5,27]	2,06 [0,77; 5,48]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1395
<b>PT Schmerzen Oberbauch</b>								
Radiance Part B	371	12 (3,2)	366	4 (1,1)	2,96 [0,96; 9,09]	3,03 [0,97; 9,47]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0462
<b>PT Virusinfektion der Atemwege</b>								
Sunbeam	383	12 (3,1)	358	3 (0,8)	3,74 [1,06; 13,14]	3,83 [1,07; 13,68]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0267

<sup>1</sup>) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
<sup>2</sup>) Modell mit festen Effekten  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

**Tabelle 9: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate**

	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
Keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)								

**Tabelle 10: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate**

	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
Keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 11: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate**

	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
Keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)								

**Tabelle 12: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate**

	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
Keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 13: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT (RRMS2)**

Therapiearm	N	Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT		
		10 %	10 Patienten UND 1 %	
			10 Pat.	1 %
Radiance Part B				
Ozanimod	47	5	10	1
			= 10	
IFN β-1a	56	6	10	1
			= 10	
Sunbeam				
Ozanimod	44	4	10	1
			= 10	
IFN β-1a	60	6	10	1
			= 10	
Für die Bestimmung des Grenzwerts wird dasjenige Kriterium herangezogen, das in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt). IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> ); SOC: System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> ); UE: Unerwünschte Ereignisse				

**Tabelle 14: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der SUE nach SOC und PT (RRMS2)**

Therapiearm	N	Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT		
		5 %	10 Patienten UND 1 %	
			10 Pat.	1 %
Radiance Part B				
Ozanimod	47	2	10	1
			= 10	
IFN β-1a	56	3	10	1
			= 10	
Sunbeam				
Ozanimod	44	2	10	1
			= 10	
IFN β-1a	60	3	10	1
			= 10	
Für die Bestimmung des Grenzwerts wird dasjenige Kriterium herangezogen, das in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt). IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> ); SOC: System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> ); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				

**Tabelle 15: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								

	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
Studie	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
Radiance Part B	47	7 (14,9)	56	21 (37,5)	0,40 [0,19; 0,85]	0,29 [0,11; 0,77]	-0,23 [-0,39; -0,06]	0,0106
Sunbeam	44	4 (9,1)	60	30 (50,0)	0,18 [0,07; 0,48]	0,10 [0,03; 0,31]	-0,41 [-0,56; -0,26]	<0,0001
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,27 [0,15; 0,50]	0,18 [0,09; 0,37]		
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Radiance Part B	47	5 (10,6)	56	4 (7,1)	1,49 [0,42; 5,23]	1,55 [0,39; 6,13]	0,03 [-0,08; 0,15]	0,5335
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Radiance Part B	47	7 (14,9)	56	4 (7,1)	2,09 [0,65; 6,69]	2,27 [0,62; 8,31]	0,08 [-0,04; 0,20]	0,2068
Sunbeam	44	7 (15,9)	60	5 (8,3)	1,91 [0,65; 5,62]	2,08 [0,61; 7,06]	0,08 [-0,05; 0,20]	0,2345
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,99 [0,90; 4,40]	2,17 [0,89; 5,28]		
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Radiance Part B	47	4 (8,5)	56	12 (21,4)	0,40 [0,14; 1,15]	0,34 [0,10; 1,14]	-0,13 [-0,26; 0,00]	0,0728
Sunbeam	44	4 (9,1)	60	7 (11,7)	0,78 [0,24; 2,50]	0,76 [0,21; 2,77]	-0,03 [-0,14; 0,09]	0,6745
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,53 [0,24; 1,15]	0,49 [0,20; 1,17]		
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>								
Radiance Part B	47	6 (12,8)	56	5 (8,9)	1,43 [0,47; 4,39]	1,49 [0,43; 5,24]	0,04 [-0,08; 0,16]	0,5320
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Radiance Part B	47	14 (29,8)	56	13 (23,2)	1,28 [0,67; 2,45]	1,40 [0,58; 3,39]	0,07 [-0,11; 0,24]	0,4522
Sunbeam	44	14 (31,8)	60	20 (33,3)	0,95 [0,54; 1,67]	0,93 [0,41; 2,14]	-0,02 [-0,20; 0,17]	0,8713
Metaanalyse <sup>2</sup>					1,09 [0,71; 1,66]	1,13 [0,62; 2,06]		
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>								
Radiance Part B	47	5 (10,6)	56	3 (5,4)	1,99 [0,50; 7,88]	2,10 [0,48; 9,31]	0,05 [-0,05; 0,16]	0,3209
Sunbeam	44	2 (4,5)	60	7 (11,7)	0,39 [0,08; 1,79]	0,36 [0,07; 1,83]	-0,07 [-0,17; 0,03]	0,2041
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,89 [0,35; 2,30]	0,89 [0,32; 2,43]		
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>								
Radiance Part B	47	5 (10,6)	56	3 (5,4)	1,99 [0,50; 7,88]	2,10 [0,48; 9,31]	0,05 [-0,05; 0,16]	0,3209
<b>SOC Untersuchungen</b>								
Radiance Part B	47	7 (14,9)	56	5 (8,9)	1,67 [0,57; 4,91]	1,78 [0,53; 6,05]	0,06 [-0,07; 0,19]	0,3496
Sunbeam	44	5 (11,4)	60	2 (3,3)	3,41 [0,69; 16,77]	3,72 [0,69; 20,14]	0,08 [-0,02; 0,18]	0,1081
Metaanalyse <sup>2</sup>					2,14 [0,88; 5,17]	2,32 [0,87; 6,18]		

1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
2) Modell mit festen Effekten  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

**Tabelle 16: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>								
Radiance Part B	47	3 (6,4)	56	15 (26,8)	0,24 [0,07; 0,77]	0,19 [0,05; 0,69]	-0,20 [-0,34; -0,07]	0,0069
Sunbeam	44	0 (0,0)	60	27 (45,0)	0,02 [0,00; 0,39]	0,01 [0,00; 0,23]	-0,45 [-0,58; -0,32]	<0,0001
Metaanalyse <sup>2</sup>					0,10 [0,04; 0,30]	0,08 [0,02; 0,23]		

<sup>1</sup>) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
<sup>2</sup>) Modell mit festen Effekten  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

**Tabelle 17: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
keine								

<sup>1</sup>) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

**Tabelle 18: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
keine								

<sup>1</sup>) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

**Tabelle 19: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
keine								

<sup>1</sup>) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

**Tabelle 20: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								

<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

**Tabelle 21: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
371	7 (1,9)	366	14 (3,8)	0,49 [0,20; 1,21]	0,48 [0,19; 1,21]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,1140
<b>SOC Herzerkrankungen</b>							
371	16 (4,3)	366	11 (3,0)	1,43 [0,68; 3,05]	1,45 [0,67; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,3453
<b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>							
371	13 (3,5)	366	10 (2,7)	1,28 [0,57; 2,89]	1,29 [0,56; 2,99]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5471
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>							
371	10 (2,7)	366	9 (2,5)	1,10 [0,45; 2,67]	1,10 [0,44; 2,74]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,8397
<b>SOC Augenerkrankungen</b>							
371	25 (6,7)	366	27 (7,4)	0,91 [0,54; 1,54]	0,91 [0,52; 1,59]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,7352
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
371	50 (13,5)	366	58 (15,8)	0,85 [0,60; 1,21]	0,83 [0,55; 1,25]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,3634
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
371	59 (15,9)	366	224 (61,2)	0,26 [0,20; 0,33]	0,12 [0,08; 0,17]	-0,45 [-0,52; -0,39]	<0,0001
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
371	152 (41,0)	366	161 (44,0)	0,93 [0,79; 1,10]	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,4075
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
371	31 (8,4)	366	33 (9,0)	0,93 [0,58; 1,48]	0,92 [0,55; 1,54]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,7503
<b>SOC Untersuchungen</b>							
371	70 (18,9)	366	49 (13,4)	1,41 [1,01; 1,97]	1,50 [1,01; 2,24]	0,05 [0,00; 0,11]	0,0434
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
371	16 (4,3)	366	15 (4,1)	1,05 [0,53; 2,10]	1,05 [0,51; 2,17]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8849
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
371	48 (12,9)	366	49 (13,4)	0,97 [0,67; 1,40]	0,96 [0,63; 1,47]	-0,00 [-0,05; 0,04]	0,8567
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>							
371	10 (2,7)	366	11 (3,0)	0,90 [0,39; 2,09]	0,89 [0,37; 2,13]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,8004
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>							
371	79 (21,3)	366	81 (22,1)	0,96 [0,73; 1,27]	0,95 [0,67; 1,35]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,7829

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>							
371	36 (9,7)	366	39 (10,7)	0,91 [0,59; 1,40]	0,90 [0,56; 1,45]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,6692
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>							
371	22 (5,9)	366	22 (6,0)	0,99 [0,56; 1,75]	0,99 [0,54; 1,81]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,9630
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
371	33 (8,9)	366	37 (10,1)	0,88 [0,56; 1,38]	0,87 [0,53; 1,42]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5742
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
371	23 (6,2)	366	29 (7,9)	0,78 [0,46; 1,33]	0,77 [0,44; 1,35]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,3611
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>							
371	49 (13,2)	366	40 (10,9)	1,21 [0,82; 1,79]	1,24 [0,79; 1,94]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,3429
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)							

**Tabelle 22: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
383	11 (2,9)	358	12 (3,4)	0,86 [0,38; 1,92]	0,85 [0,37; 1,96]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7068
<b>SOC Augenerkrankungen</b>							
383	14 (3,7)	358	18 (5,0)	0,73 [0,37; 1,44]	0,72 [0,35; 1,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,3587
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
383	29 (7,6)	358	19 (5,3)	1,43 [0,81; 2,50]	1,46 [0,80; 2,66]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,2110
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
383	39 (10,2)	358	214 (59,8)	0,17 [0,13; 0,23]	0,08 [0,05; 0,11]	-0,50 [-0,56; -0,44]	<0,0001
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
383	107 (27,9)	358	89 (24,9)	1,12 [0,88; 1,43]	1,17 [0,84; 1,63]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,3430
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
383	12 (3,1)	358	13 (3,6)	0,86 [0,40; 1,87]	0,86 [0,39; 1,91]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7076
<b>SOC Untersuchungen</b>							
383	56 (14,6)	358	32 (8,9)	1,64 [1,09; 2,46]	1,74 [1,10; 2,77]	0,06 [0,01; 0,10]	0,0169
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
383	20 (5,2)	358	14 (3,9)	1,34 [0,68; 2,60]	1,35 [0,67; 2,72]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,3942
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
383	40 (10,4)	358	32 (8,9)	1,17 [0,75; 1,82]	1,19 [0,73; 1,94]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,4896
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>							
383	49 (12,8)	358	34 (9,5)	1,35 [0,89; 2,04]	1,40 [0,88; 2,22]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1553
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>							

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
383	25 (6,5)	358	24 (6,7)	0,97 [0,57; 1,67]	0,97 [0,54; 1,74]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,9231
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>							
383	15 (3,9)	358	12 (3,4)	1,17 [0,55; 2,46]	1,18 [0,54; 2,55]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6822
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
383	14 (3,7)	358	11 (3,1)	1,19 [0,55; 2,59]	1,20 [0,54; 2,67]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6609
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
383	13 (3,4)	358	16 (4,5)	0,76 [0,37; 1,56]	0,75 [0,36; 1,58]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4511
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>							
383	16 (4,2)	358	7 (2,0)	2,14 [0,89; 5,13]	2,19 [0,89; 5,38]	0,02 [-0,00; 0,05]	0,0815
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)							

**Tabelle 23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>PT Schmerzen Oberbauch</b>							
371	13 (3,5)	366	6 (1,6)	2,14 [0,82; 5,56]	2,18 [0,82; 5,80]	0,02 [-0,00; 0,04]	0,1105
<b>PT Alanin-Aminotransferase erhöht</b>							
371	23 (6,2)	366	18 (4,9)	1,26 [0,69; 2,30]	1,28 [0,68; 2,41]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,4482
<b>PT Arthralgie</b>							
371	11 (3,0)	366	3 (0,8)	3,62 [1,02; 12,86]	3,70 [1,02; 13,36]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0330
<b>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</b>							
371	8 (2,2)	366	11 (3,0)	0,72 [0,29; 1,76]	0,71 [0,28; 1,79]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4674
<b>PT Rückenschmerzen</b>							
371	16 (4,3)	366	12 (3,3)	1,32 [0,63; 2,74]	1,33 [0,62; 2,85]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4632
<b>PT Bronchitis</b>							
371	12 (3,2)	366	10 (2,7)	1,18 [0,52; 2,71]	1,19 [0,51; 2,79]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6889
<b>PT Depression</b>							
371	9 (2,4)	366	12 (3,3)	0,74 [0,32; 1,73]	0,73 [0,31; 1,76]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,4869
<b>PT Ermüdung</b>							
371	11 (3,0)	366	10 (2,7)	1,09 [0,47; 2,52]	1,09 [0,46; 2,59]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,8495
<b>PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>							
371	23 (6,2)	366	8 (2,2)	2,84 [1,29; 6,26]	2,96 [1,31; 6,70]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0067
<b>PT Kopfschmerz</b>							
371	39 (10,5)	366	49 (13,4)	0,79 [0,53; 1,17]	0,76 [0,49; 1,19]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,2290
<b>PT Hypertonie</b>							
371	18 (4,8)	366	13 (3,5)	1,37 [0,68; 2,75]	1,38 [0,67; 2,87]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,3797

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>							
371	22 (5,9)	366	192 (52,5)	0,11 [0,07; 0,17]	0,06 [0,04; 0,09]	-0,47 [-0,52; -0,41]	<0,0001
<b>PT Schlaflosigkeit</b>							
371	11 (3,0)	366	13 (3,5)	0,83 [0,38; 1,84]	0,83 [0,37; 1,88]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6537
<b>PT Nasopharyngitis</b>							
371	60 (16,2)	366	43 (11,8)	1,38 [0,96; 1,98]	1,45 [0,95; 2,21]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,0835
<b>PT Schmerzen im Oropharynx</b>							
371	2 (0,5)	366	11 (3,0)	0,18 [0,04; 0,80]	0,17 [0,04; 0,79]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0110
<b>PT Orthostasesyndrom</b>							
371	23 (6,2)	366	24 (6,6)	0,95 [0,54; 1,64]	0,94 [0,52; 1,70]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,8425
<b>PT Schmerz in einer Extremität</b>							
371	8 (2,2)	366	10 (2,7)	0,79 [0,32; 1,98]	0,78 [0,31; 2,01]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6128
<b>PT Pharyngitis</b>							
371	16 (4,3)	366	15 (4,1)	1,05 [0,53; 2,10]	1,05 [0,51; 2,17]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8849
<b>PT Fieber</b>							
371	9 (2,4)	366	26 (7,1)	0,34 [0,16; 0,72]	0,33 [0,15; 0,70]	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0029
<b>PT Atemwegsinfektion</b>							
371	7 (1,9)	366	15 (4,1)	0,46 [0,19; 1,12]	0,45 [0,18; 1,12]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,0779
<b>PT Sinusitis</b>							
371	8 (2,2)	366	15 (4,1)	0,53 [0,23; 1,23]	0,52 [0,22; 1,23]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1298
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>							
371	27 (7,3)	366	31 (8,5)	0,86 [0,52; 1,41]	0,85 [0,50; 1,45]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5481
<b>PT Harnwegsinfektion</b>							
371	18 (4,8)	366	16 (4,4)	1,11 [0,57; 2,14]	1,12 [0,56; 2,22]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,7562

<sup>1</sup>) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
<sup>2</sup>) Modell mit festen Effekten  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

**Tabelle 24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum EOT**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>PT Alanin-Aminotransferase erhöht</b>							
383	19 (5,0)	358	6 (1,7)	2,96 [1,20; 7,33]	3,06 [1,21; 7,76]	0,03 [0,01; 0,06]	0,0134
<b>PT Rückenschmerzen</b>							
383	14 (3,7)	358	8 (2,2)	1,64 [0,69; 3,85]	1,66 [0,69; 4,01]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,2552
<b>PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>							
383	15 (3,9)	358	2 (0,6)	7,01 [1,61; 30,44]	7,26 [1,65; 31,96]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0023
<b>PT Kopfschmerz</b>							

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
383	32 (8,4)	358	20 (5,6)	1,50 [0,87; 2,57]	1,54 [0,86; 2,75]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,1407
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>							
383	16 (4,2)	358	188 (52,5)	0,08 [0,05; 0,13]	0,04 [0,02; 0,07]	-0,48 [-0,54; -0,43]	<0,0001
<b>PT Nasopharyngitis</b>							
383	25 (6,5)	358	32 (8,9)	0,73 [0,44; 1,21]	0,71 [0,41; 1,23]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2187
<b>PT Pharyngitis</b>							
383	10 (2,6)	358	3 (0,8)	3,12 [0,86; 11,23]	3,17 [0,87; 11,62]	0,02 [-0,00; 0,04]	0,0664
<b>PT Fieber</b>							
383	5 (1,3)	358	25 (7,0)	0,19 [0,07; 0,48]	0,18 [0,07; 0,47]	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001
<b>PT Virusinfektion der Atemwege</b>							
383	12 (3,1)	358	3 (0,8)	3,74 [1,06; 13,14]	3,83 [1,07; 13,68]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0267
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>							
383	15 (3,9)	358	16 (4,5)	0,88 [0,44; 1,75]	0,87 [0,42; 1,79]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,7074
<b>PT Harnwegsinfektion</b>							
383	15 (3,9)	358	9 (2,5)	1,56 [0,69; 3,52]	1,58 [0,68; 3,66]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,2815

<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
<sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

**Tabelle 25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
keine								

<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

**Tabelle 26: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
keine								

<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.  
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

**Tabelle 27: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 28: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)								

**Tabelle 30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 31: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
47	9 (19,1)	56	7 (12,5)	1,53 [0,62; 3,80]	1,66 [0,57; 4,86]	0,07 [-0,08; 0,21]	0,3558
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
47	8 (17,0)	56	22 (39,3)	0,43 [0,21; 0,88]	0,32 [0,12; 0,80]	-0,22 [-0,39; -0,06]	0,0137
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
47	21 (44,7)	56	21 (37,5)	1,19 [0,75; 1,90]	1,35 [0,61; 2,96]	0,07 [-0,12; 0,26]	0,4623
<b>SOC Untersuchungen</b>							
47	9 (19,1)	56	7 (12,5)	1,53 [0,62; 3,80]	1,66 [0,57; 4,86]	0,07 [-0,08; 0,21]	0,3558
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
47	8 (17,0)	56	5 (8,9)	1,91 [0,67; 5,44]	2,09 [0,63; 6,90]	0,08 [-0,05; 0,21]	0,2202
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>							
47	8 (17,0)	56	12 (21,4)	0,79 [0,35; 1,78]	0,75 [0,28; 2,03]	-0,04 [-0,20; 0,11]	0,5752
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>							
47	6 (12,8)	56	5 (8,9)	1,43 [0,47; 4,39]	1,49 [0,43; 5,24]	0,04 [-0,08; 0,16]	0,5320
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
47	7 (14,9)	56	6 (10,7)	1,39 [0,50; 3,85]	1,46 [0,45; 4,68]	0,04 [-0,09; 0,17]	0,5267
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>							
47	9 (19,1)	56	5 (8,9)	2,14 [0,77; 5,96]	2,42 [0,75; 7,79]	0,10 [-0,03; 0,24]	0,1336
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)							

**Tabelle 32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			p-Wert <sup>1</sup>
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
44	7 (15,9)	60	7 (11,7)	1,36 [0,52; 3,61]	1,43 [0,46; 4,43]	0,04 [-0,09; 0,18]	0,5331
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
44	5 (11,4)	60	30 (50,0)	0,23 [0,10; 0,54]	0,13 [0,04; 0,37]	-0,39 [-0,54; -0,23]	<0,0001
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
44	15 (34,1)	60	21 (35,0)	0,97 [0,57; 1,67]	0,96 [0,42; 2,18]	-0,01 [-0,19; 0,18]	0,9237
<b>SOC Untersuchungen</b>							
44	7 (15,9)	60	2 (3,3)	4,77 [1,04; 21,88]	5,49 [1,08; 27,85]	0,13 [0,01; 0,24]	0,0249
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>							
44	4 (9,1)	60	7 (11,7)	0,78 [0,24; 2,50]	0,76 [0,21; 2,77]	-0,03 [-0,14; 0,09]	0,6745

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>							
44	2 (4,5)	60	7 (11,7)	0,39 [0,08; 1,79]	0,36 [0,07; 1,83]	-0,07 [-0,17; 0,03]	0,2041
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)							

**Tabelle 33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>							
47	3 (6,4)	56	15 (26,8)	0,24 [0,07; 0,77]	0,19 [0,05; 0,69]	-0,20 [-0,34; -0,07]	0,0069
<b>PT Orthostasesyndrom</b>							
47	7 (14,9)	56	2 (3,6)	4,17 [0,91; 19,12]	4,72 [0,93; 23,97]	0,11 [0,00; 0,23]	0,0437
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>							
47	6 (12,8)	56	3 (5,4)	2,38 [0,63; 9,02]	2,59 [0,61; 10,96]	0,07 [-0,04; 0,19]	0,1869
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)							

**Tabelle 34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum EOT**

Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>							
44	0 (0,0)	60	27 (45,0)	0,02 [0,00; 0,39]	0,01 [0,00; 0,23]	-0,45 [-0,58; -0,32]	<0,0001
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>							
44	3 (6,8)	60	6 (10,0)	0,68 [0,18; 2,58]	0,66 [0,16; 2,79]	-0,03 [-0,14; 0,07]	0,5704
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests <sup>2)</sup> Modell mit festen Effekten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)							

**Tabelle 35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)								

**Tabelle 36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)								

**Tabelle 37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

**Tabelle 39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 24 Monate**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)								

**Tabelle 40: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT**

Studie	Ozanimod 1 mg		IFN beta-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert <sup>1)</sup>
keine								
<sup>1)</sup> p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)								

## 5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	5. November 2020
Stellungnahme zu	Ozanimod (Multiple Sklerose), Nr. 980, A20-59, Version 1.0, Stand: 13.10.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Bei der primär und sekundär progredienten Form der MS spielen in der Pathogenese auch neurodegenerative Mechanismen eine Rolle (2;3). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (4): Hier geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz findet man bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen (5;6).</p> <p>Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS, für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) klinisch isolierte Symptome,</li><li>b) die schubförmige MS (RMS),</li><li>c) die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie</li><li>d) die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) (1).</li></ul> <p>Mit Ozanimod steht ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zur Verfügung (7).</p> <p>Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator, der selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5 bindet. Ozanimod führt zur Lymphozytenretention in lymphoiden Geweben. Der Mechanismus, über den Ozanimod seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist nicht bekannt, aber er könnte eine Verringerung der Lymphozytenmigration in das Zentralnervensystem beinhalten (7).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 12, Tab. 4	<p><b><u>Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod</p> <table border="1" data-bbox="327 549 1209 1114"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 549 450 619">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 549 808 619">Indikation</th> <th data-bbox="808 549 1209 619">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 619 450 906">1</td> <td data-bbox="450 619 808 906">erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</td> <td data-bbox="808 619 1209 906"><b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 906 450 1114">2</td> <td data-bbox="450 906 808 1114">erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>b</sup></td> <td data-bbox="808 906 1209 1114">Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="327 1118 1209 1219">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p data-bbox="327 1224 1209 1321">b. Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.</p> <p data-bbox="327 1326 1209 1353">pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung									
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat sind als ZVT angemessen. Die Festlegung von Ocrelizumab als ZVT ist nicht nachvollziehbar, da dessen Anwendungsgebiet die PPMS ist. Hinsichtlich der Wirksamkeit hätten auch Teriflunomid und Dimethylfumarat als ZVT benannt werden können.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die Auswahl von Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab ist für diese Fragestellung angemessen. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) erscheint nicht angemessen, da die Umstellung auf einen stärker wirksamen krankheitsmodifizierenden Wirkstoff für die betroffenen Patienten eine erfolversprechendere Strategie darstellt. Dementsprechend empfehlen neuere Therapieleitlinien den Wechsel innerhalb der Basistherapeutika nicht mehr (8-10). Die gewählte Vergleichstherapie bleibt für diese Fragestellung hinter dem etablierten Versorgungsstandard in Deutschland zurück (11). Für diese Patientengruppe hätten Cladribin, Fingolimod oder Ocrelizumab als ZVT eher dem deutschen Versorgungsstandard entsprochen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA für beide Fragestellungen. Dieses ist nachvollziehbar, da Interferon beta-1a als Vergleichsmedikation in den vom pU durchgeführten Studien der Phase III verwendet wurde.</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>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.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b)</u></p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dennoch wäre eine Studie wünschenswert, die einen direkten Vergleich z. B. mit Fingolimod erlaubt hätte.</p>	<p>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 Stimmungsverfahren eingebundenen Klinikern der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit RRMS, die trotz krankheitsmodifizierender Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
IQWiG Dossier- bewertung S. 13–22, S. 40–43	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen bei Patienten mit aktiver RRMS wurden zwei Zulassungsstudien der klinischen Phase III zur Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen: RPC01-301 (SUNBEAM) und RPC01-201B (RADIANCE-B).</p> <p>Beide Studien zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod zur Behandlung von Patienten mit RRMS waren multizentrisch, randomisiert, doppelblind, double-dummy und hatten parallele gleich große Gruppen mit aktiver Kontrolle, waren jedoch nicht placebokontrolliert (12;13).</p> <p>Studiendesign, Endpunkte und aktive Kontrollmedikation folgen im Wesentlichen den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis“ (14).</p> <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien</b></p> <p>In beiden Studien wurden im Wesentlichen die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. Es wurden erwachsene Patienten (18–55 Jahre) mit gesicherter RMS-Diagnose entsprechend den 2010 revidierten McDonald-Kriterien eingeschlossen. Der EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score konnte basal zwischen 0 und 5,0 betragen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitere Einschlusskriterien waren mindestens ein klinisch dokumentierter Rückfall in den zwölf Monaten vor dem Screening oder ein Rückfall in den vorangehenden 24 Monaten und zusätzlich mindestens eine Gadolinium(Gd)-verstärkte Läsion innerhalb der letzten zwölf Monate.</p> <p>Es konnten Patienten mit oder ohne vorangehende MS-Behandlung eingeschlossen werden. Jedoch wurden folgende Vorbehandlungen ausgeschlossen: Lymphozyten-depletierende Wirkstoffe (Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron) und auf S1P-Rezeptoren wirkende Arzneimittel.</p> <p>Darüber hinaus wurden Patienten mit einem Rückfall und/oder Kortikosteroid- oder ACTH-Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening ausgeschlossen, ebenso Patienten mit einer Krankheitsdauer über 15 Jahren mit einem EDSS <math>\leq</math> 2,0.</p> <p>Weitere Ausschlusskriterien betreffen Nebenwirkungen, die bereits für S1P-Modulatoren bekannt sind: Uveitis, eingeschränkte Lungenfunktion, Ruhepuls <math>&lt;</math> 55/min, Medikationen, die die Erregungsleitung des Herzens beeinflussen, z. B. Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker und Antiarrhythmika der Klassen 1A und 3.</p> <p>Wegen der Monoaminoxidase-hemmenden Eigenschaft eines Metaboliten von Ozanimod wurden Wirkstoffe, die zu erhöhten Serotoninkonzentrationen führen können, ausgeschlossen.</p> <p>Diese zahlreichen Ausschlusskriterien sind begründet und nachvollziehbar. Sie entsprechen denen in anderen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zulassungsrelevanten Studien in der Indikation MS und dienen dem Schutz der Studienteilnehmer. Gleichzeitig erschwert die daraus resultierende hohe Selektion die Übertragbarkeit auf die in der klinischen Praxis zu behandelnden Patienten.</p> <p>Entsprechend der Breite der erfassten Indikation konnten Patienten mit hoher, vor allem aber auch solche mit geringer Krankheitsaktivität eingeschlossen werden (15).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Studienpopulation entspricht der Empfehlung der EMA-Guideline (14). Sie kann als repräsentativ für eine erwachsene Population mit RRMS angesehen werden mit einem Anteil von ca. 2/3 weiblichen Teilnehmern und einem durchschnittlichen Alter von 36 Jahren. Einschränkend sei angemerkt, dass Patienten &lt; 18 Jahre und &gt; 55 Jahre ebenso wie Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen und Arzneimitteltherapien ausgeschlossen waren (s. o.).</p> <p>Die Tatsache, dass ein hoher Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von sechs Jahren noch nicht vorbehandelt war, ist vermutlich der hohen Rekrutierung in osteuropäischen Ländern zuzuschreiben. Bedingt durch die weit gefassten Einschlusskriterien und eine Begrenzung des EDSS auf ≤ 5 war die basale Krankheitsaktivität insgesamt eher niedrig. Trotzdem ist der Anteil mit höherer Krankheitsaktivität ausreichend für eine Beurteilung der Wirksamkeit (14;16).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Studiendesign</b></p> <p>Bei den beiden Zulassungsstudien der Phase III handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy Studien, mit drei etwa gleich großen parallelen Gruppen, davon zwei mit relativ eng beieinander liegenden Dosierungen von Ozanimod, 0,5 mg/d und 1 mg/d und einer mit der aktiven Kontrolle Interferon beta-1a, 30 µg wöchentlich i.m.</p> <p>Sie unterscheiden sich im Wesentlichen durch die unterschiedliche Behandlungsdauer von mindestens ein bzw. zwei Jahren. Der nachvollziehbare Verzicht auf eine Placebogruppe erschwert die Einschätzung der Wirkstärke von Ozanimod.</p> <p>Identische Instrumente und Endpunkte erleichtern eine kombinierte Betrachtung der Ergebnisse.</p> <p>Trotz des Double-dummy-Designs ist eine zumindest teilweise Entblindung nicht vollkommen ausgeschlossen, da sich Ozanimod und Interferon beta-1a durch eine unterschiedliche Inzidenz grippeartiger Nebenwirkungen unterscheiden. Die Zulassungsbehörden sahen hierin kein relevantes Problem.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Die Studiendauer der Doppelblindphasen betrug mindestens ein Jahr in der SUNBEAM-Studie und zwei Jahre in der RADIANCE-Studie.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Eine Studiendauer von zwölf Monaten ist zu kurz, um den Patientennutzen bei einer über 30–40 Jahre verlaufenden und meist progredienten Erkrankung einzuschätzen.</p> <p><b>Dosierung</b></p> <p>Eine Dosisfindung wurde in einer placebokontrollierten Studie RPC01-201A (16) mit zwei Dosen, 0,5 mg/d und 1,0 mg/d, über 24 Wochen durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Reduktion Gd-anreichernder Läsionen. Klinische Parameter waren als sekundäre oder exploratorische Endpunkte eingeschlossen. Beide Dosen erwiesen sich als wirksam; die höhere Dosis von 1,0 mg/d war der niedrigeren Dosis numerisch, aber nicht signifikant überlegen. Beide Dosierungen wurden in den Phase-III-Studien übernommen. Diese Entscheidung ist nachvollziehbar.</p> <p>In Deutschland ist nur die Dosierung von 1 mg/d zugelassen; dementsprechend wird nur dieser Behandlungsarm für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p><b>Messinstrumente</b></p> <p>Folgende Messinstrumente werden zur Ermittlung der primären und sekundären Endpunkte verwendet:</p> <p>Die EDSS zur Bestimmung der jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate; ARR); der Multiple Sclerosis Functional Composite-Index (MSFC) zur Bestimmung der Behinderungsprogression.</p> <p>Hierbei handelt es sich um validierte und in der EMA-Guideline anerkannte Messmethoden.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die EMA hat kritisch angemerkt, dass die PASAT-Komponente des MSFC, die zur Erfassung einer kognitiven Komponente geeignet ist, nur in der RADIANCE-Studie zur Anwendung kam. In der SUNBEAM-Studie wurde PASAT ersetzt durch den Symbol Digit Modality Test (SDMT), der sich nur zur Beurteilung der zentralen Verarbeitungsgeschwindigkeit eignet.</p> <p>Der Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) Questionnaire ist ein validiertes krankheitsbezogenes Instrument zur Erfassung physischer, emotionaler und kognitiver Funktionen sowie der generellen Lebensqualität durch den Patienten.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die erfassten MRT-Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität entsprechen ebenfalls dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III.</p> <p><b>Subgruppen/Teilpopulationen</b></p> <p>Die Unterteilung in Patienten ohne Vortherapie bzw. mit Vortherapie, aber ohne hochaktiven Verlauf und Patienten mit hochaktivem Verlauf ist nachvollziehbar und inhaltlich sinnvoll. Eine weitere Subgruppenunterteilung nach Dauer der Erkrankung wäre wünschenswert gewesen. Allerdings führt dies zu sehr niedrigen Fallzahlen in den Subgruppen.</p> <p><b>Weitere relevante Aspekte</b></p> <p>Das Fehlen eines Placeboarms schränkt die Beurteilung der Wirkstärke von Ozanimod ein, ist aber gerechtfertigt, da die Studie auch Patienten einschließt, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Als Einschränkung der Studienlage ist das Fehlen einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweiten krankheitsmodifizierenden Vergleichsmedikation mit höherer Aktivität anzusehen.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 22–36, S. 44–57	<p><b><u>Endpunkte Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Dieser Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Medikationen existieren, die z. T. eine recht hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für einen neuen Wirkstoff für die Indikation RMS zu fordern.</p> <p>In den Publikationen der Studien RADIANCE-B und SUNBEAM und in der Metaanalyse im Dossier des pU wird die Mortalität mit null angegeben. Im EPAR der EMA werden für alle bekannten Studien zwei Todesfälle für die Ozanimod-Gruppen berichtet, im FDA-Report neun Fälle. Der Unterschied erklärt sich vermutlich durch die verschiedenen in Betracht gezogenen Populationen. Ein kausaler Zusammenhang mit der Medikation wird als nicht erwiesen angenommen (16;17).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität für Ozanimod noch nicht ausgeschlossen werden. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, um Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen.</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein Ereignis.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt begründen die vorgelegten Mortalitätsdaten weder einen geringeren Nutzen noch einen Zusatznutzen.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studien war die jährliche Rückfallrate, ARR, nach mindestens 12 bzw. 24 Monaten Behandlungsdauer im Vergleich zu Interferon beta-1a. Daraus abgeleitet wurde der prozentuale Anteil der Patienten ohne Rückfall.</p> <p>Die wichtigsten sekundäre Endpunkte waren in hierarchischer Rangfolge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl neuer oder vergrößerter hyperintenser T2-gewichteter MRT-Läsionen,</li> <li>• Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen des Gehirns,</li> <li>• Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS &gt; 1), CDP-3M oder CDP-6M.</li> </ul> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten ohne Gd-anreichernde Läsionen,</li> <li>• Anteil der Patienten ohne neue oder vergrößerte T2-Läsionen,</li> <li>• prozentuale Veränderung des Hirnvolumens im MRT,</li> <li>• Veränderung des MSFC-Scores gegenüber Basalwert (einschließlich LCLA),</li> <li>• Veränderung des MSQOL-54 Score gegenüber Basalwert</li> </ul> <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte entspricht dem heutigen Standard. Die Endpunkte sind abgesehen von den radiologisch ermittelten Kriterien patientenrelevant; letztere sind nicht direkt patientenrelevant, haben</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber eine Bedeutung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und für den weiteren Krankheitsverlauf.</p> <p>Beim primären Endpunkt (ARR) erwiesen sich in beiden Studien beide Dosierungen von Ozanimod dem Interferon beta-1a signifikant überlegen; das Ausmaß der Überlegenheit ist klinisch für die Patienten relevant. Bei der nach drei und sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zu Interferon beta-1a, obwohl Sensitivitätsanalysen zumindest auf eine numerische Überlegenheit von Ozanimod hinweisen (siehe nachfolgende Tabelle (7)).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkte</th> <th colspan="2">SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*</th> <th colspan="2">RADIANCE (2 Jahre)</th> </tr> <tr> <th>Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %</th> <th>IFN β-1a i. m. 30 µg (n = 448) %</th> <th>Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %</th> <th>IFN β-1a i. m. 30 µg (n = 441) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Klinische Endpunkte</b></td> </tr> <tr> <td>Annualisierte Rezidivrate (primärer Endpunkt)</td> <td>0,181</td> <td>0,350</td> <td>0,172</td> <td>0,276</td> </tr> <tr> <td>Relative Reduktion</td> <td colspan="2">48 % (p &lt; 0,0001)</td> <td colspan="2">38 % (p &lt; 0,0001)</td> </tr> <tr> <td>Rezidivfreier Anteil**</td> <td>78 % (p = 0,0002)<sup>†</sup></td> <td>66 %</td> <td>76 % (p = 0,0012)<sup>†</sup></td> <td>64 %</td> </tr> <tr> <td>Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 3 Monaten†<sup>2</sup> Hazard Ratio (95 %-KI)</td> <td colspan="4">7,6 % Ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i. m. 0,95 (0,679; 1,330)</td> </tr> <tr> <td>Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 6 Monaten †<sup>2#</sup> Hazard Ratio (95 %-KI)</td> <td colspan="4">5,8 % Ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i. m. 1,413 (0,922; 2,165)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>MRT-Endpunkte</b></td> </tr> <tr> <td>Mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT<sup>3</sup></td> <td>1,465</td> <td>2,836</td> <td>1,835</td> <td>3,183</td> </tr> <tr> <td>Relative Reduktion</td> <td colspan="2">48 % (p &lt; 0,0001)</td> <td colspan="2">42 % (p &lt; 0,0001)</td> </tr> <tr> <td>Mittlere Anzahl Gd- anreichernde T1-Läsionen<sup>4</sup></td> <td>0,160</td> <td>0,433</td> <td>0,176</td> <td>0,373</td> </tr> <tr> <td>Relative Reduktion</td> <td colspan="2">63 % (p &lt; 0,0001)</td> <td colspan="2">53 % (p = 0,0006)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">*Die mittlere Dauer betrug 13,6 Monate.</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*		RADIANCE (2 Jahre)		Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i. m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i. m. 30 µg (n = 441) %	<b>Klinische Endpunkte</b>					Annualisierte Rezidivrate (primärer Endpunkt)	0,181	0,350	0,172	0,276	Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)		Rezidivfreier Anteil**	78 % (p = 0,0002) <sup>†</sup>	66 %	76 % (p = 0,0012) <sup>†</sup>	64 %	Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 3 Monaten† <sup>2</sup> Hazard Ratio (95 %-KI)	7,6 % Ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i. m. 0,95 (0,679; 1,330)				Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 6 Monaten † <sup>2#</sup> Hazard Ratio (95 %-KI)	5,8 % Ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i. m. 1,413 (0,922; 2,165)				<b>MRT-Endpunkte</b>					Mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT <sup>3</sup>	1,465	2,836	1,835	3,183	Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)		Mittlere Anzahl Gd- anreichernde T1-Läsionen <sup>4</sup>	0,160	0,433	0,176	0,373	Relative Reduktion	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)		*Die mittlere Dauer betrug 13,6 Monate.					
Endpunkte	SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*		RADIANCE (2 Jahre)																																																																				
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i. m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i. m. 30 µg (n = 441) %																																																																			
<b>Klinische Endpunkte</b>																																																																							
Annualisierte Rezidivrate (primärer Endpunkt)	0,181	0,350	0,172	0,276																																																																			
Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)																																																																				
Rezidivfreier Anteil**	78 % (p = 0,0002) <sup>†</sup>	66 %	76 % (p = 0,0012) <sup>†</sup>	64 %																																																																			
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 3 Monaten† <sup>2</sup> Hazard Ratio (95 %-KI)	7,6 % Ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i. m. 0,95 (0,679; 1,330)																																																																						
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 6 Monaten † <sup>2#</sup> Hazard Ratio (95 %-KI)	5,8 % Ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i. m. 1,413 (0,922; 2,165)																																																																						
<b>MRT-Endpunkte</b>																																																																							
Mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT <sup>3</sup>	1,465	2,836	1,835	3,183																																																																			
Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)																																																																				
Mittlere Anzahl Gd- anreichernde T1-Läsionen <sup>4</sup>	0,160	0,433	0,176	0,373																																																																			
Relative Reduktion	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)																																																																				
*Die mittlere Dauer betrug 13,6 Monate.																																																																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>**Der nominale p-Wert für die Endpunkte ist nicht in die hierarchischen Tests eingeschlossen und wurde nicht für Multiplizität adjustiert.  †Behinderungsprogression, definiert als Anstieg des EDSS-Punktwerts um 1 Punkt, der nach 3 oder 6 Monaten bestätigt ist.  #In einer Post-hoc-Analyse von 6 Monaten mit bestätigter Behinderungsprogression, die Daten der offenen Verlängerung (Studie 3) einschloss, wurde eine Hazard Ratio (95 %-KI) von 1,040 (0,730; 1,482) festgestellt.  <sup>1</sup>Log-Rank-Test  <sup>2</sup> Prospektiv geplante gepoolte Analyse von Studien 1 und 2  <sup>3</sup> Über 12 Monate in Studie 1 und über 24 Monate in Studie 2  <sup>4</sup> Nach 12 Monaten in Studie 1 und nach 24 Monaten in Studie 2  Gd: Gadolinium; KI: Konfidenzintervall</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Bei allen radiologisch ermittelten Endpunkten, einschließlich des Hirnvolumens, erwies sich Ozanimod dem Interferon beta-1a zum Teil erheblich überlegen. Dieses deutet auf eine relevante Reduktion des entzündlichen Krankheitsgeschehens hin.</p> <p>Aus den klinischen Daten lässt sich ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Interferon beta-1a ableiten.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem patientenbasierten MSQOL-54 Questionnaire als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfasst.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Dieser Test ist patientenrelevant und erfasst wesentliche Aspekte der physischen und mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In beiden Phase-III-Studien fand sich beim Mental Health Composite Score für beide Dosierungen von Ozanimod kein signifikanter Unterschied zu Interferon beta-1a. Beim Physical Health Composite Score (PHCS) waren beide Dosierungen Interferon beta-1a numerisch überlegen. Signifikanz wurde allerdings in der RADIANCE-Studie (zwölf Monate) nur für die niedrige Dosierung erzielt, in der SUNBEAM-Studie für die höhere Dosierung. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine Verbesserung der physischen Komponenten der Lebensqualität verglichen mit Interferon beta-1a. Dieser Effekt erscheint aber nicht sehr robust. Daraus lässt sich nicht sicher ein Zusatznutzen ableiten.</p> <p><b>Sonstige relevante validierte Endpunkte</b></p> <p>Nach Auffassung der AkdÄ sind Fatigue und Depression patientenrelevante Endpunkte, die in den vorgelegten Studien nicht erfasst wurden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 27, S. 36	<p><b><u>Endpunkte Schaden</u></b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Sicherheitsdatenbasis ist für den derzeitigen Entwicklungsstand von Ozanimod angemessen, aber nicht vergleichbar mit derjenigen anderer krankheitsmodifizierender MS-Wirkstoffe, die seit Jahren in klinischem Gebrauch sind. Es sind zahlreiche, zum Teil spezifische Arzneimittelinteraktionen zu beachten, z. B. mit Hemmstoffen der Monoaminoxidase und CYP2C8-Induktoren. Darüber hinaus sind vor und während der Therapie Kontrollen durchzuführen, z. B. EKG, Blutbild, Leberenzyme.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) in der Patientengruppe, die Ozanimod erhielt, sind nicht schwerwiegend, zumeist behandelbar oder nach Absetzen reversibel. Die beobachteten UE, die unter der Behandlung auftreten und möglicherweise durch die Behandlung bedingt sind (TEAE), entsprechen denen anderer S1P-Modulatoren. Abweichend von anderen S1P-Modulatoren ist ein kardiovaskuläres Monitoring der ersten Dosis wegen der einwöchigen Titrationsphase nur bei entsprechenden Risikopatienten erforderlich.</p> <p>Insgesamt ist die Inzidenz von TEAE verglichen mit Interferon beta-1a unter Ozanimod geringer, bedingt vor allem durch das seltenere Auftreten von grippeähnlichen Symptomen (ca. 5 % vs. 59 % unter Interferon beta-1a). Ebenfalls niedrig ist die Inzidenz schwerwiegender TEAE und solcher, die zum Abbruch der Therapie führten. Systemische opportunistische Infektionen und Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie wurden bis zur Zulassung nicht beobachtet.</p> <p>Gemessen am therapeutischen Nutzen ist das Sicherheitsprofil von Ozanimod als günstig anzusehen; ein Zusatznutzen lässt sich aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ableiten.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>Häufige oder sehr häufige UE sind: Nasopharyngitis, Pharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Harnwegsinfektion, Lymphopenie, Kopfschmerz, Bradykardie, Hypertonie, Orthostasesyndrom, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, anomale Lungenfunktion.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></p> <p>Die Inzidenz von SUE war insgesamt niedrig: Ozanimod 1 mg/d 4,6 % und Interferon beta-1a 4,4 %. In den Ozanimod-Gruppen handelte es sich am häufigsten um eine Appendizitis.</p> <p><b>Spezifische UE</b></p> <p>Als spezifische UE, die mit der der krankheitsmodifizierenden Wirkung und der Modulation des S1P-Rezeptors im Zusammenhang stehen, sind folgende Wirkungen anzusehen: dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl als zentrale pharmakodynamische Wirkung, darüber hinausgehende Lymphopenie, Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, Bradyarrhythmie, Hypertension (ca. 5 mmHg systolisch und 2 mmHg diastolisch bei chronischer Behandlung, ähnlich den Werten anderer S1P-Modulatoren).</p> <p>In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren unter Ozanimod ein Makulaödem festgestellt, wie es auch für andere S1P-Modulatoren bekannt ist (7;16;17).</p> <p><b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b></p> <p>Während der kontrollierten Studien brachen weniger als 3 % der Patienten unter Ozanimod die Behandlung ab, ca. 4 % unter Interferon beta-1a (16).</p> <p><b>Todesfälle</b></p> <p>Im EMA-Report werden zwei Todesfälle für die Ozanimod-Gruppen berichtet, im FDA-Report neun. Der Unterschied erklärt sich vermutlich durch die verschiedenen in Betracht gezogenen Populationen. Ein kausaler Zusammenhang mit der Gabe von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ozanimod wird von den Behörden als nicht erwiesen angenommen (16;17).</p> <p><b>Sonstige relevante Endpunkte</b></p> <p>Anzumerken sind die signifikant positiven Wirkungen von Ozanimod auf die Veränderung des Hirnvolumens, der kortikalen grauen Substanz und des Thalamusvolumens. Dieser Endpunkt hat keine unmittelbare Patientenrelevanz, kann aber als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (18) und die kognitive Beeinträchtigung angesehen werden (19).</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 312–328</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 37–40</p>	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p><u>Der pU führt folgende Punkte für einen Zusatznutzen von Ozanimod an:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen: Eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) zusammen mit einer deutlichen Reduktion der Anzahl Gd-anreichernder Läsionen zu Monat 12 sowie der Anzahl an T2-Läsionen bis Monat 12.</li> <li>• nicht quantifizierbarer Beleg: Eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand der Veränderung des PHCS.</li> <li>• nicht quantifizierbarer Hinweis: Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit gemessen mit dem SDMT.</li> <li>• Beleg für einen geringen Zusatznutzen:</li> </ul>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung der generischen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (UE, SUE, spezifische UE): Beschwerden am Verabreichungsort, grippeähnliche Erkrankung und Fieber.</li> </ul> <p><u>Das IQWiG beurteilt den Zusatznutzen wie folgt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wird ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Reduktion der jährlichen Schubrate bestätigt.</li> <li>• Für den patientenrelevanteren Endpunkt Behinderungsprogression sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen.</li> <li>• Bei der Beurteilung der Behinderungsprogression erkennt das IQWiG die Beurteilung einer Einzelkomponente, des SDMT, nicht an.</li> <li>• Für die krankheitsspezifische Lebensqualität bestätigt das IQWiG einen statistisch signifikanten Unterschied im PHCS für Ozanimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a. Das 95 % Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liege jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2; 0,2). Damit sei nicht gesichert, dass der Effekt relevant ist.</li> <li>• Ergebnisse zum SF-36 werden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die Erhebung des SF-36 nicht geplant war und die Informationen bereits in den MSQOL-54 einfließen.</li> <li>• Bei den Nebenwirkungen beurteilt das IQWiG schwerwiegende UE, Abbruch wegen UE und spezifische UE, nicht jedoch</li> </ul>	<p>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.</p> <p>Aufgrund dieser bestehenden Unsicherheiten wird trotz des Vorliegens von zwei direktvergleichenden RCTs die Aussagesicherheit von einem Beleg auf einen Hinweis herabgestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 328–334</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 58–61</p>	<p>einzelne Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome oder Fieber.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für das IQWiG somit für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu. Für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ozanimod sieht die AkdÄ allerdings nur einen Hinweis, Dies wird begründet durch die für die Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte zu kurze Studiendauer.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ für Ozanimod einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p><u>Der pU führt folgende Punkte für einen Zusatznutzen von Ozanimod an:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen: Eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) zusammen mit einer deutlichen Reduktion der Anzahl Gd-anreichernder Läsionen zu Monat 12 sowie der Anzahl an T2-Läsionen bis Monat 12.</li> <li>• Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (UE, SUE; spezifische UE):</li> </ul>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beschwerden am Verabreichungsort, grippeähnliche Erkrankung und Fieber.</p> <p><u>Das IQWiG beurteilt den Zusatznutzen wie folgt:</u></p> <p>Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe stellt das IQWiG eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht fest.</p> <p>Für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Männer sieht das IQWiG einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a mit mindestens beträchtlichem Ausmaß. Das Ausmaß ist für das IQWiG nicht quantifizierbar, da Angaben zum Anteil der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm im Dossier Modul 4 A des pU fehlen.</p> <p>Für Frauen zeigen sich in der Gesamtschau weder positive noch negative Effekte, ein Zusatznutzen von Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist für das IQWiG daher nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG nicht bzw. begrenzt zu. Interferon beta-1a stellt nicht die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechende Vergleichsmedikation dar. Zudem wurde der Zusatznutzen nicht gegenüber dem ebenfalls patientenrelevanten Endpunkt Behinderungsprogression (EDSS-basiert) nachgewiesen.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, den Zusatznutzen nur auf die männlichen Patienten zu begrenzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p>Ozanimod hat einen Fingolimod und Siponimod vergleichbaren Wirkmechanismus mit deutlicher Wirkung auf entzündliche Komponenten der MS. Auffallend sind die unterschiedlichen Anwendungsgebiete der drei krankheitsmodifizierenden S1P-Modulatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ozanimod: RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde,</li> <li>• Fingolimod: hochaktive schubförmig remittierend verlaufende Multipler Sklerose,</li> <li>• Siponimod: SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung.</li> </ul> <p>Diese unterschiedlichen Anwendungsgebiete lassen sich kaum durch unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften erklären, sondern eher durch unterschiedliche klinische Entwicklungspläne der pU.</p> <p>Aufgrund der weiten Indikationsstellung der Zulassungsstudien sind die Voraussetzungen für eine Therapie mit Ozanimod am leichtesten zu erfüllen. Direkt vergleichende Studien von Ozanimod mit anderen S1P-Modulatoren sind deshalb wünschenswert.</p> <p>Die vorgelegten Studien entsprechen dem geforderten Standard und haben ein geringes Verzerrungspotenzial. Sie zeigen, dass Ozanimod einen Effekt auf die Krankheitsaktivität hat, der demjenigen von Interferon beta-1a überlegen ist. Dieses zeigt sich klinisch an einem signifikant besseren Effekt auf die jährliche</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rückfallrate und auf MRT-Parameter einschließlich des Hirnvolumens.</p> <p>Die patientenrelevanteren Behinderungsprogression (EDSS-basiert) wird hingegen nicht signifikant verbessert.</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil scheint günstig zu sein. Trotzdem lässt sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht abschließend beurteilen. Die bisher untersuchte Patientenpopulation ist noch stark selektiert. Die mit dem Wirkmechanismus potenziell verbundenen Risiken müssen fortlaufend evaluiert werden (z. B. opportunistische Infektionen, progressive multifokale Enzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, kutane Malignome, Lymphome, Makulaödem, Beeinträchtigung von Lungen- und Leberfunktion). Dies gilt auch für die unter der Behandlung mit Ozanimod aufgetretenen Todesfälle. Inwieweit ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Ozanimod (TEAE) besteht, ist nicht eindeutig geklärt.</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Die AkdÄ sieht insgesamt abweichend von der Bewertung des IQWiG für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS nur einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a. Die AkdÄ begründet die niedrigere Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens mit der für die Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte zu geringer Studiendauer, hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu. Der für den</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>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 Morbiditätseindpunkten 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.</p> <p>Die Effekte von Ozanimod werden deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich somit ein geringer Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber einer Behandlung mit Interferon beta-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt ARR gezeigte Vorteil von Ozanimod gegenüber der ZVT ist für diese Patientengruppe relevant.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe wie das IQWiG eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ unter zusätzlicher Berücksichtigung der nicht dem deutschen Versorgungsstandard entsprechenden ZVT Interferon beta-1a für die Gruppe der männlichen Patienten einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für Frauen zeigt sich für die AkdÄ übereinstimmend mit dem IQWiG weder ein positiver noch ein negativer Effekt, ein Zusatznutzen von Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist daher nicht belegt.</p>	<p>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.</p> <p><u>Zu Patientenpopulation b)</u></p> <p>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.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Die AkdÄ sieht bei der Gruppe der vorbehandelten an hochaktiver RRMS erkrankten Männer einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a.</p> <p>Ein Zusatznutzen für Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist nicht belegt.</p> <p>Die noch offenen Fragen zur Sicherheit von Ozanimod (s. o.) und der bisher nicht belegte Vorteil von Ozanimod gegenüber der ZVT in dem patientenrelevanten Endpunkt Behinderungsprogression (EDSS-basiert) sowie die kurze Studiendauer lassen zu diesem Zeitpunkt nur eine eingeschränkte Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod zu. Die AkdÄ fordert daher weitere Daten vorzulegen oder diese durch Extension der Studien bzw. ergänzende Studien im Rahmen des Versorgungsalltags zu generieren. Der Beschluss des G-BA sollte daher zunächst auf zwei Jahre begrenzt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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 Patientengruppe b) bis zum 1. Juli 2021 wird als angemessen erachtet.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose – Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, gültig bis 29. September 2017.
2. Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 2017; 140: 527-546.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183-193.
4. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin* 2009; 17: 12-18.
5. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12\\_2.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mail 2018). Berlin, 7. Dezember 2017.
6. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt* 2014; 85: 990-998.
7. Celgene Europe B.V.: Fachinformation "Zeposia® 0,23 mg/0,46 mg/0,92 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2020.
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen (Konsultationsfassung). Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand. 18. August 2020.
9. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W et al.: Variations in multiple sclerosis practice within Europe – Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 35-44.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
11. Kompetenznetz Multiple Sklerose: Qualitätshandbuch MS/NMOSD: Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum - Erkrankungen für Ärzte : [http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2020/03/KKNMS\\_Qualit%C3%A4tshandbuch-MSNMOSD\\_202001\\_webfrei-1.pdf](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2020/03/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch-MSNMOSD_202001_webfrei-1.pdf) (letzter Zugriff: 21. Oktober 2020). Stand. Januar 2020.
12. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1021-1033.
13. Comi G, Kappos L, Selmaj KW et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1009-1020.
14. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf) (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
16. European Medicines Agency (EMA): Zeposia® - Ozanimod: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment->

report/zeposia-epar-public-assessment-report\_en.pdf (letzter Zugriff: 22. Oktober 2020).  
Amsterdam, 9. April 2020.

17. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER):  
Summary review (Zeposia, Ozanimod) Application number 209899Orig1s000:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/209899Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/209899Orig1s000SumR.pdf)  
(letzter Zugriff: 21. Oktober 2020). 25. März 2020.

18. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No  
evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.

19. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability  
worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	03. November 2020
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.07.2020 hat auf Grundlage des von der Celgene GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Ozanimod (Multiple Sklerose) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 15.10.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 980) zur Dossierbewertung von Ozanimod (Multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Zukünftige Entwicklung von Prävalenz in der Indikation Multiple Sklerose**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zukünftige Entwicklung der Prävalenz der Multiplen Sklerose</b></p> <p>Das IQWiG schreibt in seinem Bericht (S. 68 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten), dass der pU von einer gleichbleibenden Prävalenz der Multiplen Sklerose ausgeht. Das IQWiG nimmt zu dieser Aussage jedoch nicht weiter Stellung.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist von einer zukünftigen Steigerung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen. Laut einer deutschlandweiten Studie zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose, durchgeführt vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland „(...) konnte im Verlauf der Berichtsjahre 2009 bis 2015 eine stetige Zunahme der Diagnoseprävalenz beobachtet werden. Insgesamt erhöhte sich der Betroffenenanteil von 2009 bis 2015 bei beiden Geschlechtern um 29 %. Im Mittel entsprach das einer jährlichen absoluten Zunahme von etwa 8.600 Erkrankungsfällen.“(1)</p> <p><b>Fazit:</b> Eine zukünftige Zunahme der Prävalenz in der Indikation Multiple Sklerose sollte berücksichtigt werden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben der Patientenzahlen stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Ocrelizumab im Indikationsgebiet schubförmige Multiple Sklerose (RMS) aus dem Jahr 2018.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Holstiege, J., et al., Epidemiologie der Multiplen Sklerose - eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr.17/09. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.09. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>

#### 5.4 Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose

Datum	28.Oktober.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod
Stellungnahme von	<p>PD Dr. med. Clemens Warnke Oberarzt Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsklinik Köln Kerpener Straße 62 50937 Köln</p> <p>Prof. Dr. med. Martin Stangel Leiter Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie Neurologische Klinik Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover</p> <p>Im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) Internet: <a href="http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de">www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</a></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Warnke/Stangel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) definiert in seiner Stellungnahme vom 13.10.2020 gemäß § 35a SGB V zwei Fragestellungen zur frühen Nutzenbewertung von Ozanimod.</p> <p>Die erste Fragestellung bewertet den Zusatznutzen in der folgenden Indikation:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</li></ol> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien werden gelistet: <b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.</p> <p>Die zweite Fragestellung bewertet den Zusatznutzen in der folgenden Indikation:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</li></ol> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien werden gelistet: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Beantwortung der Frage 1 ist gut nachvollziehbar, dass eine hinreichend große Subgruppe definiert werden kann, die die Beantwortung der Frage erlaubt. Nicht nachvollziehbar ist in der Fragestellung das Einbeziehen von Ocrelizumab als Vergleichssubstanz. Ocrelizumab wird, wenn es zulassungskonform eingesetzt wird, in der definierten Population in aller Regel nicht eingesetzt, zumal wenn „hohe Krankheitsaktivität“ definiert wird wie für die Beantwortung von Frage 2 weiter ausgeführt. Diese Definition beschreibt „jegliche“ Aktivität (allenfalls zeitlich eingegrenzt), die wiederum in aller Regel die Voraussetzung ist für den Einsatz einer hochwirksamen Immuntherapie. Neben der Tatsache dass in der klinischen Praxis Ocrelizumab bei der Patientenpopulation zu Fragestellung 1 kein geeigneter Comparator ist, liegen für einen Vergleich von Ozanimod und Ocrelizumab auch keinerlei Studiendaten vor. Sinnvoller wären hier Substanzen wie Teriflunomid oder Dimethylfumarat gewesen, die als Erstlinientherapie bei Patienten mit einem milden/moderaten Verlauf zugelassen sind und eingesetzt werden. Für einen Vergleich mit diesen Substanzen mit Ozanimod liegen allerdings auch keine Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit in der beschriebenen Indikation nachvollziehbar, die Listung von Ocrelizumab ist aber für den MS-Arzt irritierend, da hierfür keine Daten vorliegen und für Ocrelizumab selbst eine Überlegenheit gegenüber Interferon-beta in klinischen Studien gezeigt wurde. Die Listung suggeriert einen Zusatznutzen gegenüber auch diesem Präparat, was nicht korrekt ist und daher geändert werden sollte.</p> <p>Sehr schwer nachvollziehbar sind aus klinischer Sicht gleich mehrere Aspekte rund um Frage 2.</p>	<p>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.</p> <p>Für die 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A) Ein „Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)“ erfolgt in der Regel bei „hoch aktiver Erkrankung“ nicht. Es liegen mehrer Studien vor, die eine vergleichbare Wirksamkeit von Interferon Präparaten und Glatirameracetat aufzeigen (O'Connor et al., Lancet Neurol 2009;8:889-897 und Mikol et al., Lancet Neurol 2008;7:903-914). Daher wird dieser Wechsel in modernen Therapiealgorithmen nicht (mehr) empfohlen. Somit ist der Vergleich für die Praxis irrelevant.</p> <p>B) Ein Vergleich mit den anderen genannten Substanzen (Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab) und auch Ocrelizumab, die im Sinne einer Eskalation der Therapie durchaus in der Praxis eingesetzt werden, erschiene sinnvoller. Allerdings liegen für solch einen Vergleich keine Daten vor und ein Zusatznutzen kann somit nicht evaluiert werden.</p> <p>C) Die Definitionen „angemessen vorbehandelt = <math>\geq 6</math> Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt“ ist gut nachvollziehbar und sinnvoll. Tritt allerdings „1 qualifizierender Schub oder <math>\geq 1</math> Gd-Läsion“ in den ersten 3 Monaten nach Behandlungsstart auf, so gilt das vielfach nicht als gesicherte „Aktivität“, da die Wirksamkeit des Präparates noch nicht eingetreten ist. Anders ausgedrückt: In den ersten 3 Monaten einer Therapie ist die Aktivität schwer zu bewerten, da der Wirkeintritt in der Regel verzögert ist. Die Population mit Aktivität in diesem Zeitraum erscheint somit keine geeignete Vergleichspopulation, wurde aber hier mit untersucht.</p> <p>D) Die betrachtete Gruppengröße für Fragestellung 2 ist sehr klein. Diese dann noch weitere Untergruppen (Frauen/Männer) zu</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Warnke/Stangel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterteilen scheint nicht sinnvoll. Das Ergebnis erscheint auch nicht plausibel. Da bei den S1P Modulatoren wie Ozanimod von einem Gruppeneffekt auszugehen ist, wären solche Effekte auch bei anderen Substanzen wie Fingolimod oder Siponimod zu erwarten. Dies ist jedoch nicht der Fall, im Gegenteil, bei der IQWiG Nutzenbewertung für Fingolimod (Bericht Nr. 313, A15-12, Vers. 1.0 vom 29.06.2015) wird für eben diese Patientengruppe mit raschfortschreitender schwerer RRMS ein beträchtlicher Zusatznutzen für Frauen beschieden, während bei Männern nur ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gesehen wurde. Diese Analysen sind also insgesamt nicht plausibel.</p>	<p>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.</p>
<p>Mit Fingolimod und Siponimod liegen Daten zu anderen S1P1-Modulatoren vor. Diese Daten flossen in die Sicherheitsbewertung u.a. durch die EMA ein, da von einem Klasseneffekt auszugehen ist. Entsprechend finden sich auch bei Ozanimod folgende Hinweise in der Fachinformation, für die Langzeitdaten eine wichtige Voraussetzung sind, die jedoch bislang nur für Fingolimod vorliegen: „Ozanimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, auch für opportunistische Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann.... Die PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufen wird und meist bei immungeschwächten Patienten auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. Durch JCV-Infektion bedingte PML-Fälle wurden bei Patienten beobachtet, die mit MS-Therapien behandelt wurden, und waren mit einigen Risikofaktoren (wie z. B. Mehrfachtherapie mit Immunsuppressiva, Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem) assoziiert.... Aufgrund des Risikos für den</p>	

Stellungnehmer: Warnke/Stangel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fötus ist Ozanimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert... Nach Absetzen eines anderen S1P-Rezeptormodulators wurde in seltenen Fällen über eine schwerwiegende Verschlechterung der MS, einschließlich Rebound, berichtet. Die Möglichkeit einer schwerwiegenden Verschlechterung der Erkrankung nach dem Absetzen von Ozanimod ist zu berücksichtigen.“</p> <p>Erkenntnisse zum Risiko seltener, aber schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind aus Sicht des Kliniklers von hoher Relevanz in der Patientenberatung und sind – neben der Wirksamkeit - von Bedeutung in der Bewertung des klinischen „Nutzens“ einer Substanz. Gleiches gilt für die inzwischen nachgewiesene Teratogenität der S1P-Modulation sowie das Risiko des „sog. Rebounds“ nach Absetzen.</p> <p>Die isolierte Betrachtung von klinischen Studiendaten zu Ozanimod durch das IQWiG führt zu technisch nachvollziehbaren Ergebnissen, blendet aber die bekannten Risiken der diskutierten Substanzklasse weitgehend aus. Diese limitieren den Einsatz in der klinischen Praxis, nicht die Erkenntnisse aus den Phase-III-Studien. Das führt dazu, dass durch das IQWiG unter Sicherheit letztlich nur „Verträglichkeitsaspekte“ rund um die Interferon-Therapie diskutiert werden, was zu einem verzerrten Bild führt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Warnke/Stangel für das KKNMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu Frage 1: Ocrelizumab wird, wenn es zulassungskonform eingesetzt wird, in der definierten Population in aller Regel nicht eingesetzt, zumal wenn „hohe Krankheitsaktivität“ definiert wird wie für die Beantwortung von Frage 2 vom pU ausgeführt.</p> <p>Die Listung von Ocrelizumab ist für den MS-Arzt irritierend, da hierfür keine Daten vorliegen und Ocrelizumab selbst eine Überlegenheit gegenüber Interferon-beta in klinischen Studien gezeigt hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen von Ocrelizumab unter den zweckmäßigen Vergleichstherapien</p>	
	<p>Anmerkung zu Frage 2: Da ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika unüblich ist bei „hoher Krankheitsaktivität“, fehlt eine geeignete Vergleichspopulation. Zudem beschreibt die Definition des pU „Aktivität“, keine „hohe Aktivität“, weshalb allenfalls der Zusatznutzen bei „Aktivität“ unter Therapie untersucht wurde. Allerdings sehen die Gutachter das Problem hier primär in der Fragestellung, nicht in der Adressierung der Fragestellung durch den pU.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Warnke/Stangel für das KKNMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: es sollte noch klarer erkennbar sein, dass ein möglicher Zusatznutzen nur für den Wechsel innerhalb der Basistherapeutika gezeigt wurde.	
	<p>Anmerkung zu Frage 2: „Männer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich; Frauen: Zusatznutzen nicht belegt.“</p> <p>Die Geschlechtsspezifizierung ist nicht plausibel und es erscheint wahrscheinlich, dass dies ein Artefakt der Subgruppenbildung ist. Es wird empfohlen, diese Aussage erneut zu prüfen und mit dem pU an einer plausiblen Erklärung zu arbeiten. Angeregt wird, dass auch vorliegende Daten anderer S1P-Modulatoren betrachtet werden, um die Plausibilität zu überprüfen.</p>	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.

## Literaturverzeichnis

## 5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.36, Z. 1-3	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG führt aus, dass die vom pU zusätzlich präsentierten Ergebnisse aus den Studien RADIANCE B und SUNBEAM zum SF-36 nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden, da die Erhebung des SF-36 nicht geplant war und die Informationen bereits in den MSQoL-54 eingeflossen sind.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Trotz fehlender Präspezifizierung sollten die Daten zum SF-36 aus Versorgungsperspektive dennoch eine Würdigung erfahren, da in der Anwendung und Interpretation dieses Endpunktes aus interdisziplinärer Sicht viel Erfahrung hinsichtlich der Einordnung der generierten Evidenz vorliegt. Vor diesem Hintergrund leistet die vom pU zum SF-36 eingereichte Evidenz einen Beitrag zur Erweiterung der Evidenzgrundlage und Vergleichbarkeit bezüglich der Lebensqualität in der Multiplen Sklerose.</p>	<p>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.</p>

<p>S. 61, Z. 11- 17</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>„Für Frauen zeigen sich in der Gesamtschau weder positive noch negative Effekte, ein Zusatznutzen von Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist daher nicht belegt.</p> <p>Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser zieht keine Subgruppendaten zur Ableitung eines Zusatznutzen heran und leitet für die gesamte relevante Teilpopulation auf Basis des Endpunkts bestätigte Krankheitsschübe einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ozanimod ab.“</p> <p>Nur in gesicherten Fällen sollten Zusatznutzen für Subgruppen vergeben werden. Bei der Untersuchung von Effektmodifikationen sollte eine Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg zu beobachten sein. Auch sollte eine naheliegende medizinisch-biologische Rationale für eine potentielle Effektmodifikation vorliegen, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten. Diese Kriterien sind im vorliegenden Fall nicht erfüllt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusatznutzen ist für die gesamte hochaktive RRMS-Population anzuwenden.</p>	<p>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.</p>
---------------------------------	--	--

## 5.6 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	05.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia® - 2020-07-15-D-567
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH</i> Alsfelder Str. 17 64289 Darmstadt

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.10.2020 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Ozanimod auf der Internetseite des G-BA's veröffentlicht.</p> <p>Ozanimod ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (1). Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der selektiv an die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptorsubtypen 1 und 5 bindet (1).</p> <p>Im eingereichten Dossier werden zwei Teilpopulationen betrachtet. In Teilpopulation A sind Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Teilpopulation B umfasst Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (2).</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation A ist Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung. Für Teilpopulation B sieht der G-BA Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) als zweckmäßige Vergleichstherapie vor (3).</p> <p>Für beide Teilpopulationen liegt eine Meta-Analyse der beiden randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studien SUNBEAM und RADIANCE vor (3).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10	<p><b>Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht</b></p> <p>Bei Patientenpopulation B nimmt das IQWiG, aufgrund von Effektmodifikationen im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht vor (3).</p> <p>In der Nutzenbewertung von Fingolimod wurde bereits die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS diskutiert (4). Der G-BA ist in den tragenden Gründen seines Beschlusses davon ausgegangen, dass keine medizinische Rationale für eine differenzierte Betrachtung nach Geschlecht in dieser Patientenpopulation bzw. in dieser Indikation besteht (4). Dieser Einschätzung ist auch für Ozanimod zu folgen.</p>	<p>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.</p>
S. 23	<p><b>Patientenrelevante Endpunkte Läsionslast und Hirnatrophie</b></p> <p>In der vorliegenden IQWiG Nutzenbewertung zu Ozanimod werden die Endpunkte zur Läsionslast und Hirnatrophie nicht als patientenrelevante Endpunkte aufgegriffen (3).</p> <p>Die Erhebung verschiedener MRT-Parameter bietet die Möglichkeit patientenindividuell Daten zur Krankheitsaktivität, Krankheitsprogression und damit verbundener funktioneller Beeinträchtigung des Patienten abzuleiten (5). Bildgebende Verfahren tragen dazu bei, den Patienten frühestmöglich und mit</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>größter Effizienz zu therapieren, um dem Abbau der Hirnsubstanz entgegenzuwirken und dadurch neurologischen Funktionseinschränkungen und der Minderung der Lebensqualität vorzubeugen. Aus diesem Grund sind MRT-Parameter als patientenrelevant anzusehen.</p>	
S. 34	<p><b>SDMT als valider Teil des MSFC-Scores</b></p> <p>Das IQWiG bewertet den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) als valides und empfohlenes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der kognitiven Einschränkung und erkennt diesen als Alternative zum Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) an (3).</p> <p>Die Beurteilung des IQWiG's basiert dabei auf der Publikation von Drake et al., welche die Austauschbarkeit des PASAT-3 durch den SDMT im MSFC als valide bewertet (6). Unterstützend ist an dieser Stelle auch die Publikation von Strober et al. zu nennen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass der SDMT dem PASAT überlegen ist und empfehlen den SDMT als bevorzugtes Instrument zur Bewertung der kognitiven Informationsverarbeitung in der Indikation der Multiplen Sklerose (7).</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zeigt sich in der Metaanalyse für den z-Score des MSFC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

## Literaturverzeichnis

- (1) Celgene Europe B. V. Zeposia: Fachinformation [online]. Mai 2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 20.10.2020].
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Ozanimod: Modul 4 [online]. Oktober 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3832/2020-07-10\\_Modul4A\\_Ozanimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3832/2020-07-10_Modul4A_Ozanimod.pdf) [abgerufen am 20.10.2020].
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Ozanimod: Nutzenbewertung IQWiG [online]. Oktober 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf) [abgerufen am 20.10.2020].
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Fingolimod: Tragende Gründe [online]. Oktober 2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01\\_AM-RL-XII\\_2015-04-01-D-157\\_Fingolimod-Abl-Befr\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf) [abgerufen am 20.10.2020].
- (5) Tam RC, et al. The impact of intensity variations in T1-hypointense lesions on clinical correlations in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2011; 17(8): 949-957.
- (6) Drake AS, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2010; 16(2): 228- 237.
- (7) Strober L, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2019; 25(13): 1781-1790.

## 5.7 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	05.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	Biogen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.10.2020 wurde für Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 980) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• „Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.“ [1]</li></ul> <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt mehrere Arzneimittel, die zur Behandlung der schubförmigen bzw. schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen sind (Avonex<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>, Tecfidera<sup>®</sup>, Tysabri<sup>®</sup>). Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Zeposia<sup>®</sup> betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3 ff.	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapien: Berücksichtigung von Dimethylfumarat und Teriflunomid</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA hat sich erneut für eine unveränderte Weiterschreibung der Vergleichstherapien für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 (<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</i>) entschieden und folgt somit früheren Beschlüssen. Wie auch schon in den ersten Bewertungen von MS-Medikamenten wurden erneut Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, benannt. Inzwischen gehören die Wirkstoffe Teriflunomid (zugelassen 2013 [2]) und Dimethylfumarat</p>	<p>Für die 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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(zugelassen 2014 [3]) zum anerkannten medizinischen Standard in der Behandlung der RRMS. Diese Substanzen sind in allen einschlägigen Leitlinien als Behandlungsoptionen der RRMS aufgeführt und empfohlen [4-7]. Gemäß den Kriterien zur Auswahl der zVT soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Dies ist bei beiden Arzneimitteln der Fall. Die Argumentation, dass bei beiden Arzneimitteln kein Zusatznutzen belegt sei, ist insofern nicht stichhaltig, da zu den Interferonen beta-1a und -1b sowie zu Glatirameracetat kein Zusatznutzenbeschluss vorliegt (diese Substanzen waren schon vor der Implementierung der frühen Nutzenbewertung/des AMNOG in Vertrieb und unterlagen somit keiner Bewertung durch den G-BA).</p> <p>Für Patientenpopulation der Fragestellung 2 (<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i>) wurden Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) als zVT benannt. Auch in diesem Zusammenhang</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat nicht ergänzt. Da die Vergleichstherapie den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet widerspiegeln soll, ist es unverständlich, dass die zVT erneut auf die länger im Markt befindlichen Therapieoptionen limitiert wurde.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Dimethylfumarat und Teriflunomid sollten aufgrund ihrer Relevanz und dem Stellenwert, der sich aus dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ergibt, als zVT in den Fragestellungen 1 und 2 ergänzt werden.</p>	
S. 3 ff.	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapien: Wechsel innerhalb der Basistherapeutika</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Gemäß § 6 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ergibt sich jedoch aus den Therapie-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ‚Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose‘ kein Hinweis darauf, dass eine Umstellung von Glatirameracetat auf Interferon beta oder umgekehrt dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht: „Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke 0.“ [4].Das Umstellen wird nur in begründeten Einzelfällen bei leichten Schüben erwogen.</p> <p>Vielmehr wird eine Therapieeskalation bei (hoch-)aktiver Verlaufsform auf die Präparate Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab empfohlen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aufgrund des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sollte der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat) im Rahmen der Festlegung der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet B angepasst werden.	
S.11 ff	<p><b>Unterteilung des Zusatznutzen nach Geschlecht</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in der Patientenpopulation der Fragestellung 2 (<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i>) einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen bei Männern und keinen Zusatznutzen bei Frauen fest.</p> <p>Diese Patientenunterteilung nach Geschlecht ist medizinisch nicht nachvollziehbar. Es gibt keine medizinischen Hinweise darauf, dass Patienten in Abhängigkeit von ihrem Geschlecht unterschiedlich von den verfügbaren Behandlungsalternativen profitieren bzw. geschlechtsadjustierte Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden sollen. Keine Leitlinie verweist auf eine geschlechtsadjustierte Behandlung [4-7]. Vielmehr ist die Behandlung der Patienten und die Wahl der entsprechenden Therapie</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividuell anhand der jeweiligen patientenindividuellen Faktoren zu treffen.</p> <p>Aufgrund der komplexen und dynamischen Pathophysiologie ist der klinische Verlauf der MS selbst zwischen Patienten mit scheinbar ähnlichen Grund- und Erkrankungscharakteristika nicht vorhersagbar [8]. Verlaufparameter wie Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe, Behinderungsprogression und Verlust von Nervensubstanz in Gehirn und Rückenmark sind stark individuell geprägt. Vor allem in der Frühphase der Erkrankung (Disability Status Scale [DSS] &lt; 3) mit einer hohen inflammatorischen Aktivität verläuft die Progression unterschiedlich schnell [9].</p> <p>Therapieentscheidungen in der MS sind daher komplex. Sie erfordern zu jedem spezifischen Zeitpunkt der Erkrankung die Einbeziehung von Krankheitsverlauf, von patientenindividuellen Faktoren und eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung [8].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aufgrund der patientenindividuellen Faktoren ist der vom IQWiG festgestellte unterschiedliche Zusatznutzen auf einen</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zufallseffekt zurückzuführen. Der festgestellte Zusatznutzen sollte daher für alle Patientinnen und Patienten gelten.	
S. 5 ff.	<p><b>Studiendauer: Anerkennung 12-Monats-Daten</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG verwendet primär für die Nutzenbewertung von Ozanimod die zusammengefassten Daten der Studien RADIANCE B und SUNBEAM zu Monat 12. Bisher hat sowohl das IQWiG als auch der G-BA bei chronischen Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens 24 Monaten gefordert. Das IQWiG kommt aber in dieser vorliegenden Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass aufgrund der unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte, die für die Studien zur Verfügung stehen und weiterer Aspekte, die Daten aus Monat 12 die Grundlage für die Bewertung sein können. Biogen begrüßt dieses Vorgehen, denn auch, wenn langfristige Daten insbesondere für chronische Erkrankungen wünschenswert sind, so ergeben manche Umstände das Erfordernis auch</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kürzere Studiendauern in Betracht zu ziehen und als Grundlage für die Nutzenbewertung zu akzeptieren. <b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine Änderung notwendig.	

## Literaturverzeichnis

1. Celgene Europe B. V. 2020. Fachinformation - Zeposia® Hartkapseln.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss vom: 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016; Dimethylfumarat. *BAnz AT 20.11.2014 B3 / BAnz AT 21.01.2015 B2 / BAnz AT 03.07.2015 B3 / BAnz AT 29.01.2016 B3*.
4. Gold, R. 2014. Leitlinie - Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)*.
5. Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., Pilling, S., Selmaj, K., Siva, A., Sorensen, P. S., Sormani, M. P., Thalheim, C., Wiendl, H. & Zipp, F. 2018.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25, 215-37.
6. Scolding, N., Barnes, D., Cader, S., Chataway, J., Chaudhuri, A., Coles, A., Giovannoni, G., Miller, D., Rashid, W., Schmierer, K., Shehu, A., Silber, E., Young, C. & Zajicek, J. 2015. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Practical Neurology*, 15, 273.
7. Marziniak, M., Ghorab, K., Kozubski, W., Pflieger, C., Sousa, L., Vernon, K., Zaffaroni, M. & Meuth, S. G. 2016. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - 2013; Is it time for a new treatment guideline? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 8, 35-44.
8. Pardo, G. & Jones, D. E. 2017. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Journal of neurology*, 264, 2351-74.
9. Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J. & Edan, G. 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133, 1900-13.

-

## 5.8 Stellungnahme des vfa

Datum	5.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod (Zeposia®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ozanimod (Zeposia®) von Celgene GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht. Ozanimod ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Eine Patientengruppe besteht aus (A) Patienten mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheits-modifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Als Vergleichstherapie legt der G-BA Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab fest. Die zweite Patientengruppe (B) besteht aus Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheits-modifizierenden Therapie. Die Vergleichstherapie lautet hier: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat).</p> <p>Die Bewertung des IQWiG basiert auf zwei randomisierten Studien mit einem Vergleich zu Interferon beta-1a. Für (A) sieht das IQWiG einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich einem Vorteil bei bestätigten Krankheitsschüben. Für (B) differenziert das IQWiG seine Bewertung nach Subgruppen und sieht für Männer einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren (aber mindestens beträchtlichen) Zusatznutzen und für Frauen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch diese</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einstufung ergibt aus einem Vorteil bei bestätigten Krankheitsschüben, der jedoch aufgrund einer Effektmodifikation nur für Männer attestiert wird.	
<p><b>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li> <li>• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,</li> <li>• zur Informationsbeschaffung,</li> <li>• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,</li> <li>• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse,</li> <li>➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie</li> <li>➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,</li> </ul> </li> <li>• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.</li> </ul> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ sowie der Folge, dass Bewertungen „ohne</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU“ erfolgen. Die in den Nutzenbewertungen verwendete Begründung des IQWiG steht jedoch im Widerspruch zu den Aussagen der IQWiG-Vertretung, die darauf hindeuten, dass das IQWiG Einsicht in Modul 5 der Dossiers hat (siehe Stenografisches Wortprotokoll zum Wirkstoff Darolutamid (D-543) vom am 8. September 2020). Insgesamt bleibt somit intransparent, ob das IQWiG keinen Zugriff auf die Daten in Modul 5 der eingereichten Dossiers hat.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von End-punkten nicht näher begründet, wobei insb. die mit umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse heraussticht.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmals (Alter, Geschlecht) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	
<p><b>Subgruppenanalysen ohne Würdigung der methodischen Limitationen</b></p> <p>Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG hinsichtlich der festgestellten Effektmodifikation nach Geschlecht beim Endpunkt „bestätigte Krankheitsschübe“ für die Patientengruppe (B) wurden die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt.</p> <p>Insgesamt muss daher die vorgenommene Unterteilung in Subgruppen stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Bewertung sollte daher anhand der gesamten relevanten Studienpopulation in der Meta-Analyse erfolgen.</p>	<p>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.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.9 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05. November 2020
Stellungnahme zu	Ozanimod
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Zeposia® (Ozanimod) in der Indikation Schubförmig remittierende Multiple Sklerose durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation Multiple Sklerose beschäftigt, möchten wir zu oben genanntem Verfahren Stellung nehmen.</p> <p>Ozanimod ist in Deutschland seit dem 20. Mai 2020 bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zugelassen.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 15. Oktober 2020 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für Patientenpopulation A (Patienten mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist), einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientenpopulation B (Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie), differenziert das IQWiG seine Bewertung nach Subgruppen und sieht für Männer einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren (aber mindestens beträchtlichen) Zusatznutzen und für Frauen einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p>	

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Spezifizierung der Definition einer „hochaktiven“ Erkrankung</li><li>2. Geänderte Berichtstruktur des IQWiG begründet durch die Corona-Pandemie</li></ol>	

### 1) Spezifizierung der Definition einer „hochaktiven“ Erkrankung

Im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zu Ozanimod vom 08.04.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-023), hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen. Die sich daraus ergebenden Subpopulationen lauten wie folgt:

- 1) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RRMS1).
- 2) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (RRMS2).

AbbVie sieht hier allerdings die Problematik einer nicht eindeutig auszumachenden Definition eines „hochaktiven“ Krankheitsstatus durch fehlende objektive Kriterien. So heißt es auch in der aktuellen Konsultationsfassung der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG assoziierte Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) <sup>1</sup> wie folgt:

„Die Definitionen von „hochaktiv“ in den Fachinformationen unterscheiden sich von Präparat zu Präparat, sind teilweise unkonkret und messen dem Parameter MRT-Aktivität einen sehr hohen Stellenwert zu. Trotz seiner Unschärfe und fehlenden Evidenz ist der Begriff in alltägliche Versorgungsentscheidungen eingegangen und unterliegt dem Ermessensspielraum der Neurologen.“

In Ermangelung klarer objektiver Kriterien zur Definition des „hochaktiven“ Krankheitsstatus, gestaltet sich eine eindeutige Interpretation der Aussage „hochaktiv“ als schwierig. Eine präzisere Beschreibung der im Rahmen der Nutzenbewertung zu Ozanimod vorgeschlagenen Patientenpopulationen durch den G-BA wäre somit wünschenswert.

---

<sup>1</sup> Konsultationsfassung der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“, 2020. Verfügbar unter: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902\\_MS-LL\\_Hauptteil\\_Konsultationsfassung\\_KKNMS\\_202008\\_final.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902_MS-LL_Hauptteil_Konsultationsfassung_KKNMS_202008_final.pdf) [Zugriffsdatum: 28.10.2020].

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2) Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</b></p> <p>Mit dem Bewertungsbericht zu dem Wirkstoff Ramucirumab (IQWiG-Berichte – Nr. 912), veröffentlicht am 15.05.2020, hat das IQWiG seine Berichtsstruktur geändert. Diese Praxis findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 980 zu Ozanimod Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie:</p> <p>„Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.“<sup>2</sup></p> <p>Die Corona-Pandemie stellt eine sehr große Herausforderung dar.</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass durch die Änderungen bei der Berichtsstruktur die Informationstiefe und Transparenz zur Position des IQWiG im zugrundeliegenden Verfahren eingeschränkt ist. Eine Würdigung der Argumentation oder des Vorgehens des pU, wie in den Nutzenbewertungen vor der Pandemie in Kapitel 2.7 dargestellt, findet dadurch nicht gesondert statt.</p> <p>Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Informationen als essenziell, sowohl vor dem Hintergrund der Studienplanung als auch der Dossiererstellung.</p>	

---

<sup>2</sup> Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Bericht Nr. 980 zu Ozanimod (Multiple Sklerose), 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf) [Zugriffsdatum: 28.10.2020].

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.10 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber der Wirkstoffe Alemtuzumab (Lemtrada®) und Teriflunomid (Aubagio®) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ozanimod (Zeposia®) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose Stellung nehmen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3A, S. 122 - 123	<p>3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten Jahrestherapiekosten von Alemtuzumab (Lemtrada®)</p> <p>Anmerkung: Auf S. 123 des Modul 3A von Ozanimod (Zeposia®) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose werden die Jahrestherapiekosten inklusive zusätzlicher GKV-Leistungen für Alemtuzumab (Lemtrada®) wie folgt, aufgeführt: Jahr 1: 53.347,24 € Jahr 2: 31.984,12 €</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Sanofi möchte darauf hinweisen, dass die Jahrestherapiekosten gemäß aktuellem Stand der Lauer-Taxe, inklusive zusätzlicher GKV-Leistungen, wie folgt sind: Jahr 1: 54.010,15 € Jahr 2: 32.381,87 €</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.11 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.11.2020
Stellungnahme zu	Ozanimod/Zeposia®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der am 15. Oktober 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung von Ozanimod (Zeposia®) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Das laufende Forschungsprogramm von Janssen zum Wirkstoff Ponesimod adressiert ungedeckte medizinische Bedarfe bei schubförmiger Multipler Sklerose (RMS).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>1. Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b>		
IQWiG Bericht S. 67	<p><b>Anmerkung durch das IQWiG:</b></p> <p>Zu Berechnungsschritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV</p> <p>Für die Bestimmung des Anteils der RRMS verweist der pU zusätzlich auf eine Auswertung des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Dort wird für die RRMS ein Anteil von ca. 73 % berichtet. Auf Basis verschiedener Auswertungen des MS-Registers wurden in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung teilweise noch niedrigere Werte für den Anteil der RRMS an allen Patientinnen und Patienten mit MS angesetzt (siehe z. B. Cladribin, Ocrelizumab). Insgesamt stellt der vom pU angegebene Anteil auf Basis des NTD-Registers somit eher eine Obergrenze dar. (1)</p> <p><b>Anmerkung Janssen-Cilag:</b></p> <p>Der pU setzt den Anteil der RRMS - Patienten auf Basis der NTD-Register Analyse mit 82,9 % an. Andere Quellen berichten niedrigere Anteile: So beziehen sich zum Beispiel die pUs in den Nutzenbewertungsverfahren zu Teriflunomid, Cladribin und Ocrelizumab auf die jeweils aktuellen publizierten Daten des DMSG - Registers. In diesen Nutzendossiers variieren die Anteile</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben der Patientenzahlen stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Ocrelizumab im Indikationsgebiet schubförmige Multiple Sklerose (RMS) aus dem Jahr 2018.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der RRMS zwischen 57 % - 60,1 % (2, 3, 4). In dem Nutzendossier von Ozanimod wird dieses Register ebenfalls zur Bestätigung der Ergebnisse der NTD-Register Analyse dargestellt. Der Anteil der RRMS liegt dort bei 73,3 %.</p> <p>Der pU errechnet so eine Spanne von 179.805 - 181.470 Patienten in Subpopulation 1. Für Subpopulation 2 gibt er eine Spanne von 15.778 - 16.275 an. Bei den Verfahren von Aubagio und Tecfidera lag die Spanne der gesamten RRMS - Population bei 85.000 - 105.000 Patienten (2, 5). In den Nutzenbeschlüssen des G-BA zu Teriflunomid und Dimethylfumarat lag die Spanne für die gesamte RRMS – Population bei 85.000 – 105.000 Patienten.</p> <p>Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich die Patientenzahlen der verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren in der MS unterscheiden. Nicht nur die Unterschiede in den RRMS - Anteilen begründen diese Differenzen, sondern auch uneinheitliche Definitionen von (hoch-)aktiven Verlaufsformen erschweren den Vergleich der Patientenzahlen der verschiedenen MS - Nutzenbewertungsverfahren.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 980 - Ozanimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [13.10.2020]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf)**
2. **Sanofi-Aventis Groupe. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid (Aubagio®). Modul 3A. 2013. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25\\_Modul3A\\_Teriflunomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf)**
3. **Merck Serono GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®). Modul 3A. 2017. Available from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2194/2017-11-28\\_Modul3A\\_Cladribin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2194/2017-11-28_Modul3A_Cladribin.pdf)**
4. **Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ocrelizumab (OCREVUS®). Modul 3A. 2018. Available from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10\\_Modul3A\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf)**
5. **Biogen Idec GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dimethylfumarat (Tecfidera®). Modul 3A. 2014. Available from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-484/2014-05-01\\_Modul3A\\_Dimethylfumarat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-484/2014-05-01_Modul3A_Dimethylfumarat.pdf)**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Ozanimod (D-567)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. November 2020  
von 11:00 Uhr bis 12:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Neugebauer  
Frau Hofmann-Xu  
Frau Lampl  
Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Obermoser  
Herr Dr. Melzer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Steinl  
Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Rudolf  
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Dr. Dichter  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Theisen  
Herr Deban

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Dietz  
Herr Hartmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Sommer  
Frau Dr. Ederle

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Prof. Dr. Wiendl

Angemeldeter Teilnehmer der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Stangel

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Dr. Warnke

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses. Wir haben heute mündliche Anhörungen im Rahmen der Stellungnahmeverfahren zu den Verfahren nach § 35 a, jetzt der Wirkstoff Ozanimod zur Einführung bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Oktober dieses Jahres, die Ihnen bekannt ist und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist Celgene GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose, Professor Stangel und Privatdozent Dr. Warnke, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma GmbH, Merck Serono GmbH, Biogen GmbH, Janssen-Cilag GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir heute ein Wortprotokoll führen und die Sitzung aufzeichnen, die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein zum einen Herr Neugebauer, Frau Hofmann-Xu, Frau Lampl und Frau Hohmann, für die AkdÄ Herr Professor Mühlbauer und Herr Professor Wiendl, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Stangel und Herr Dr. Warnke von der Uniklinik Köln und vom Kompetenzwerk, für Novartis Frau Dr. Obermoser und Herr Dr. Melzer, für Roche Pharma Frau Dr. Steinl und Herr Dr. Flacke, Frau Rudolf und Frau Giesl für Merck, Herr Dr. Dichter und Frau Plesnila-Frank für Biogen, Frau Theisen und Herr Deban für Janssen-Cilag, Frau Dr. Dietz und Herr Hartmann für AbbVie, Frau Dr. Sommer und Frau Dr. Ederle für Sanofi und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Danke schön. Das müssten alle gewesen sein. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen, und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Neugebauer, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Neugebauer (Celgene):** Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erst einmal vorab vielen Dank für die freundliche Begrüßung und dass Sie uns die Möglichkeit für einige einleitende Worte geben. Wir sind heute hier, um die Nutzenbewertung von Ozanimod zur Behandlung der schubförmigen remittierenden multiplen Sklerose, abgekürzt RRMS, zu diskutieren. Meine Damen und Herren, bevor wir die wichtigsten Aspekte unsererseits erläutern, möchte ich kurz mein Team vorstellen, wenn Sie mir das erlauben, das heute hier ist, um Ihre Fragen zu beantworten. Zusammen mit mir – wir sind in einem Raum – sitzt Frau Hofmann-Xu; sie ist verantwortlich für die Biostatistik und damit für alle methodischen Aspekte zuständig. Frau Lampl ist in der Medizin tätig und beantwortet alle Fragen zu medizinischen Aspekten. Frau Hohmann leitet den Bereich Bioscience by Market Access und beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier. Mein Name ist Dirk Neugebauer, ich bin Mitglied der Geschäftsleitung Deutschland von Bristol-Myers Squibb und leite den Geschäftsbereich Market Access bei Bristol-Myers Squibb.

Grundlage der Nutzenbewertung von Ozanimod sind die beiden Phase-III-Studien, RADIANCE B und SUNBEAM, in denen Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a verglichen wird. Meine Damen und Herren, wir sehen in diesen Studien eine konsistent hohe Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften

Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, und das unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder der Krankheitsaktivität der Patienten und über die erwartete Gesamtpopulation hinweg. Besonders hervorheben möchten wir die Ergebnisse der annualisierten Schubrate, abgekürzt ARR. Gerade in der Frühphase der MS sind Schübe als Ausdruck der akuten entzündlichen Krankheitsaktivität der relevante Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Präparates. Indem sie die Frequenz und Intensität der remittierenden Schubsymptomatik erfasst, hat die Senkung ARR nach unserer Meinung einen eigenständigen und patientenrelevanten Wert. Ozanimod reduziert die Schubrate deutlich.

Sehr geehrte Damen und Herren, in der Metaanalyse zeigt sich eine Reduktion der ARR um 38 bzw. 62 Prozent. Ich denke, dieser Wert ist sehr beeindruckend. Was uns sehr gefreut hat, ist: Das IQWiG hat die gute Datenlage bereits gewürdigt und auf der Basis der Aussagekraft und Konsistenz der zugrunde liegenden Studien in beiden Teilpopulationen einen Zusatznutzen für Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a abgeleitet.

Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren, ich würde heute gerne drei Punkte in die Diskussion einbringen: Zum einen den vom IQWiG angebrachten Subgruppeneffekt zum Endpunkt annualisierte Schubrate bei Männern und Frauen, zum Zweiten die Analysen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen, und zu guter Letzt würde ich gerne das Thema Lebensqualität mit Ihnen diskutieren.

Zum ersten Punkt, zur Wirksamkeit auf der Basis der analysierten Schubrate: Meine Damen und Herren, wir sind davon überzeugt, dass es sich bei den beobachteten Subgruppenergebnissen nicht – ich betone: nicht! – um eine tatsächliche Effektmodifikation, sondern um einen Zufallsbefund handelt. Wir haben verschiedene Aspekte dahin gehend untersucht und unsere Rationale in der Stellungnahme dargelegt. Die Ergebnisse sprechen ausnahmslos für eine rein zufällige Imbalance zwischen den Subgruppen. Zusammenfassend sollte der vom IQWiG bestätigte Zusatznutzen im Endpunkt Krankheitsschübe aus unserer Sicht nicht nur für Männer, sondern für alle Patienten in der Teilpopulation RRMS2 gelten.

Ich komme nun zum zweiten Punkt, den Analysen der spezifischen unerwünschten Ereignisse. Ein weiterer wichtiger Punkt für uns ist die Anerkennung der Analysen zu spezifisch unerwünschten Ereignissen. Wir haben die in der Nutzenbewertung geäußerten Kritikpunkte des IQWiG zur Auswertung aufgegriffen, die durch eine Unschärfe in der Beschreibung der Analysen in der Modulvorlage zustande gekommen sind. Ergänzende Analysen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen wurden jetzt mit der Stellungnahme vorgelegt. Im Vergleich zu den bereits im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen ergibt sich durch die neuen Auswertungen kein neuer Sachverhalt in Bezug auf den Zusatznutzen in der Nutzendimension Nebenwirkungen, meine Damen und Herren. Bereits in den im Nutzendossier zur Verfügung gestellten Auswertungen ist ersichtlich, dass die Therapie mit Ozanimod im Vergleich zur Interferon beta-1a-Therapie in beiden Teilpopulationen mit einer erheblichen Reduktion des Risikos für das Auftreten von grippeähnlichen Erkrankungen einhergeht. Der Endpunkt wurde schon im vorherigen Verfahren als patientenrelevant bewertet, und die in beiden Teilpopulationen beobachteten Effekte erlauben auch hier die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens – wie wir meinen – für die gesamte Studienpopulation.

Wenn ich zum letzten Punkt, zur Lebensqualität komme, möchte ich kurz sagen: Zunächst möchten wir noch einmal betonen, dass die Ergebnisse des Short-Form 36 aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung relevant sind. Auch hier sehen wir Vorteile von Ozanimod gegenüber

der zVT Interferon beta-1a. Die Kritikpunkte des IQWiG stellen aus unserer Sicht kein grundsätzliches Bewertungshemmnis dar. Hierzu lässt sich aus unserer Sicht sagen, dass die Auswertung der generischen Lebensqualität zum Beispiel über den SF-36 vom G-BA explizit empfohlen und somit nicht ergebnisgesteuert durchgeführt wurde. Ich glaube, es ist wichtig, das hier noch einmal zu betonen. Zweitens stellt die gesonderte Betrachtung des SF-36 aus unserer Sicht einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Nutzenbewertung dar.

Meine Damen und Herren, wenn Sie mir erlauben, möchte ich zum Schluss Folgendes zusammenfassen, bevor wir in die Diskussion einsteigen: In der Gesamtschau sehen wir für Ozanimod unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder der Krankheitsaktivität der Patienten auf Basis der Daten und mit der Aussagekraft und Konsistenz der zugrunde liegenden Studien einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Ozanimod deckt den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatzmöglichkeit nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird. Durch die fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten und die Darreichung als einmal täglich orale Anwendung ist Ozanimod nach unserer Meinung zudem mit einer vergleichsweise geringen therapeutischen Last verbunden, was vorteilhaft für die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der MS-Therapie ist.

Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Somit vielen Dank, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben, unsere wichtigsten Punkte aufzuführen. Wir sind jetzt offen, Ihre Fragen zu beantworten, und freuen uns, mit Ihnen in den Dialog einzusteigen und darüber zu diskutieren. – Herzlichen Dank. Ich übergebe zurück an Sie, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Neugebauer, für diese Einleitung. Ich würde, bevor wir in die Frage-und-Antwort-Runde der Bänke einsteigen, gern zwei Fragen zur Patientenpopulation B stellen. Da haben wir die größten – in Anführungszeichen – „Probleme“. Die Frage geht zunächst an Herrn Professor Stangel und an Herrn Dr. Warnke, danach an die AkdÄ. Mich würde interessieren, wie Patienten mit hochgradiger Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden MS-Therapie real in der Versorgung therapiert werden – das ist die Patientenpopulation B – und dann die entscheidende Frage, ob in der klinischen Praxis Unterschiede im Ansprechen auf MS-Therapien zwischen Männern und Frauen beobachtet werden, auch unter heutigen Therapiestandards, damit man vielleicht etwas besser beurteilen kann – Herr Neugebauer hat eben schon angedeutet, dass er Daten nachgereicht hat, die zeigen sollen, dass es keine Rationale für diesen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt –, ob die vielleicht einen Anhalt dafür geben können, ob wir da irgendwelche Effektmodifikationen auch bei anderen Therapien sehen. Dazu würde mich die Einschätzung von Herrn Stangel und Herrn Warnke interessieren. Wer möchte als Erster? – Herr Professor Stangel, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Ich kann gerne anfangen, und Herr Warnke kann mich dann ergänzen. – Wenn jemand hochaktiv ist, setzen wir in der Realität nicht Interferone oder Glatirameracetat ein, sondern eher Medikamente, die für die aktive multiple Sklerose zugelassen sind. Das ist Fingolimod bei den nicht zu aktiven, das sind ansonsten auch Ocrelizumab, Natalizumab, Cladribin, diese Medikamente. Auch bei Therapieversagern unter Interferonen oder Glatirameracetat machen wir nicht mehr diesen sogenannten lateralen Switch, was wir vor 15 Jahren gemacht haben, weil wir keine anderen Medikamente zur Verfügung hatten, sondern würden dann immer in die höher wirksame

Gruppe wechseln. Das ist die Realität. Man muss schon sagen, dass Fingolimod, das man durchaus mit dem Ozanimod in seiner Wirkweise und wahrscheinlich auch in seiner Wirkstärke vergleichen kann, eines der Medikamente ist, die wir bei Versagen von Glatirameracetat oder Interferonen einsetzen.

Dann der zweite Punkt: Diese Analyse hat uns sehr erstaunt, dass es da einen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt. Wir hatten, glaube ich, in unserem Statement angemerkt, dass es zu Fingolimod auch einen Männer-Frauen-Unterschied gab, der aber genau andersherum war. Wenn wir davon ausgehen, dass der Wirkmechanismus zwischen Ozanimod und Fingolimod sehr ähnlich ist, ist nicht wirklich gut nachvollziehbar, woran das liegt. Wir denken eher, dass das Zufall oder der kleinen Gruppengröße geschuldet ist. Im klinischen Alltag mache ich keine wesentlichen Unterschiede, welches Medikament ich für Männer oder für Frauen einsetze; vielleicht weil wir zu wenige Daten dafür haben. Aber im klinischen Alltag macht es für mich eigentlich keinen großen Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Stangel. – Herr Warnke, ergänzend dazu vielleicht.

**Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln):** Herr Professor Stangel hat wiedergegeben, was wir niedergeschrieben haben, und ich kann mich dem vollumfänglich anschließen. Ich sehe auch eine irgendwie aus den Studiendaten ableitbare Überlegenheit der Substanz gegenüber Interferonen, aber nicht anderen Substanzen mit mutmaßlich höherer Wirkstärke aus klinischen Studien, sodass der horizontale Wechsel von einem Basistherapeutikum zum nächsten nicht mehr der klinische Standard ist. Es findet dann ein Wechsel auf eine Substanz mit höherer Wirkstärke statt. Dafür kann ich zumindest nicht erkennen, dass der pharmazeutische Hersteller jetzt Daten vorgelegt hat, und die Geschlechtsunterscheidung erscheint mir aus den von Herrn Stangel benannten Gründen auch artifiziell. Somit schließe ich mich im Grunde vollumfänglich dem an, was Herr Stangel gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Warnke. – Jetzt habe ich eine Frage von Herrn Kuhn, GKV-SV, und dann von Herrn Vervölgyi, IQWiG. – Bitte schön, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich würde gleich da anschließen und den klinischen Sachverständigen in Bezug auf die Patientengruppe 2 eine Frage stellen, und zwar geht es dort um Patienten, die trotz einer Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Vom pU wurde die hohe Krankheitsaktivität als mindestens ein Schub jeden Schweregrades im vergangenen Jahr oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion definiert. Meine Frage an Sie ist: Würden Sie hohe Krankheitsaktivität ähnlich definieren, oder sind die Kriterien, die der pU angewandt hat, aus Ihrer Sicht zu liberal gewählt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Wer möchte dazu? Herr Stangel oder Herr Warnke? – Herr Professor Stangel.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Diese Definition finde ich völlig okay. Wenn ein Patient unter welcher Therapie auch immer schub- oder kontrastmittelanreichernde Herde im Kernspin hat, überlegen wir im klinischen Alltag immer: Ist das noch die beste Therapie, oder müssen wir da nicht wechseln? Also, von daher finde ich diese Definition okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Warnke.

**Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln):** Wenn Sie wünschen, kann ich noch ergänzen. Die alleinige MRT-Aktivität wird in der Community insgesamt als kritisch gesehen. Im Alltag geht es natürlich ums Anschauen, aber es kommt dann immer darauf an: Wann tritt MRT-Aktivität relativ zum Therapiebeginn auf? Ich würde denken, das ist eine übliche Definition für Aktivität, allerdings nicht unbedingt für hohe Aktivität, die hier vorgelegt wird. Insbesondere das alleinige kontrastmittelaufnehmende Kriterium ist zumindest etwas, was nicht zwingend zum Wechsel führt, aber führen kann und in die Diskussion mit dem Patienten dann einbezogen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Warnke. – Jetzt habe ich noch Herrn Mühlbauer von der AkdÄ. – Herr Mühlbauer, bitte. – Herr Mühlbauer, Sie müssen sich entstommen.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Geht's jetzt besser?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, nicht besser, sondern jetzt hören wir Sie.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Schönen guten Morgen in die Runde. – Bei dem ersten Aufruf konnte ich nicht antworten, weil ich tatsächlich ein Übertragungsproblem hatte; ich war aber von Anfang an dabei. Herr Wiendl seitens der AkdÄ ist auch dabei, das habe ich am Anfang nicht ganz mitbekommen. Ich habe ein wenig mit der Verbindung gekämpft.

Ich denke, bei der Fragestellung 1 sind sich alle Beteiligten einig – da schließt sich die AkdÄ an –, dass wir einen Zusatznutzen sehen. Die Frage ist das Ausmaß des Zusatznutzens, und da sieht die AkdÄ methodische Zweifel oder Fragestellungen unbeantwortet. Es geht vor allem um die Dauer der Beobachtungen in den klinischen Studien, insbesondere, weil das Patienten in einem eher frühen Stadium der Erkrankung sind. Deshalb hat uns das Fehlen einer Perkussionsverminderung nicht sehr gewundert; ich glaube, niemanden, auch nicht die Kliniker. Aber was die Sicherheit angeht, finden wir, sollte zumindest eine etwas höhere Zeitspanne betrachtet werden können, und wir haben tatsächlich Todesfälle gesehen. Die werden als nicht relevant oder als nicht auf das Medikament bezogen eingeschätzt, aber wegdiskutieren lassen sie sich auch nicht – zumindest als Signal. Was eben schon durch den Kommentar von Herrn Professor Stangel anklang: Da gibt es das Fingolimod, und da mussten wir nach der Zulassung im Laufe der Zeit dazulernen, was die Sicherheit angeht. Dementsprechend sieht die AkdÄ den Zusatznutzen wie die anderen Beteiligten, würde es aber zunächst als Hinweis einschätzen, insbesondere durch die Relativierung möglicher Gefahren, die wir erst im klinischen Alltag oder in der Weiterverfolgung oder weiterer Studien oder noch besser sogar in einem Direktvergleich mit einem der anderen S1P-Modulatoren sehen würden. Wir würden daher lediglich einen Hinweis sehen.

Zur Fragestellung 2 ist durch die Kollegen Stangel und Warnke eigentlich schon alles gesagt. Das ist auch unsere Anmerkung. Interferonwechsel ist nicht mehr der therapeutische Standard, sodass wir hier ein Problem haben, einen Zusatznutzen zu erkennen. Die zVT war definiert, dementsprechend muss man das so akzeptieren. Aber auch hier wünscht man sich aus Sicht der AkdÄ unbedingt eine deutliche Klarstellung, Abgrenzung und Einschätzung gegenüber dem aktuellen therapeutischen Standard. Die Daten, die nachgelegt wurden, kennen wir nicht. Aber ich glaube, sie modifizieren die Position der AkdÄ nicht wesentlich, weil es die grundsätzliche Kritik ist, dass wir noch eine zu kurze Beobachtungsdauer haben. Ob

männliche oder weibliche Patienten, ob das dem Zufall geschuldet ist: Die Daten sind einfach da, und dementsprechend muss man sie durch bessere, neuere Daten ergänzen. Insofern würden wir aufgrund der vorhandenen Daten zunächst einmal den Zusatznutzen, wenn es einen gibt, auf die männlichen Patienten beschränken. Wenn Herr Wiendl da ist – ich sehe ihn in der Liste nicht –, dann würde ich gerne das Wort einem weiteren Kliniker aus der AkdÄ zur Ergänzung dessen übergeben, was Herr Stangel und Herr Warnke gesagt haben, was der aktuelle klinische Standard für die Patienten der Fragestellung 2 ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Wiendl war eben da; er hat sich gerade gemeldet. Herr Wiendl, Sie haben das Wort zur Ergänzung, dann Frau Lampl, Celgene, auch dazu, dann Herr Vervölygi, Frau Bickel. – Bitte schön, Herr Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Ich selber bin Neurologe und Kliniker und im MS-Feld tätig. Ich glaube, was gesagt wurde, ist alles richtig. Der Kernzugewinn für das Feld und für die reale Therapiesituation ist in der Tat im Vergleich zu dem, was wir momentan haben, eine insbesondere im Hinblick auf die Schubratenreduktion wirksamere Substanz in der Therapie der Erstlinie, also milde, moderate oder Basistherapie, und insofern absolut richtig und klarer Zugewinn mit dem kleinen Wasser im Wein, dass dies für eine relativ begrenzte Zeit gilt. Deshalb hat die AkdÄ das etwas attenuiert von beträchtlichem Zusatznutzen belegt auf Hinweis.

Der zweite Punkt ist tatsächlich so, wie es beschrieben worden ist: In der realen Therapielandschaft ist es keine Alternative bei einer vortherapierten Situation, insbesondere bei aktiven oder hochaktiven Patienten, Interferontherapie zu erwägen. Das wurde schon sehr präzise gesagt. Das heißt, diese Einschränkung bedenkend, kann man diesen Zusatznutzen nicht so hoch einschätzen bzw. nicht so sehen. Das Phänomen mit Männern gegen Frauen ist schwierig zu beurteilen. Ich glaube, es gebe möglicherweise immunologische oder pharmakogenomische Argumente dafür. Richtig ist, was gesagt wurde, dass wir im klinischen Alltag so eine Unterscheidung fast nicht machen. Wir haben allerdings Präparate, wo dieser Unterschied in Studien durchaus signifikant ist, auch in Zusammenschau mit Alter, insbesondere bei progredienten Formen. Das hat allerdings keine direkte Relevanz für die Patientenbehandlung. Umgekehrt möchte ich allerdings sagen: Was wäre gewesen, wenn der Hersteller einen Unterschied in positiver Hinsicht nur bei einem Geschlecht gesehen hätte? Dann hätte er wahrscheinlich argumentiert: Na ja, bei einem Geschlecht ist es immerhin ein Zusatznutzen. Jetzt wird für Zufall votiert. Ich glaube, das muss man einfach so sehen, wie die Studiendaten sind. Man muss da nachlegen, ob es ein Zufallsartefakt ist oder nicht. Nur die Daten geben es momentan nicht her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Professor Wiendl. – Jetzt habe ich dazu Frau Lampl vom pU, dann Herrn Vervölygi, Frau Bickel, Herrn Kuhn, Frau Müller. – Frau Lampl, bitte.

**Frau Lampl (Celgene):** Guten Tag zusammen! Vielen Dank. – Gerne möchte ich an der Stelle auf den zuerst genannten Punkt eingehen, das sind die Todesfälle. Auch hier möchte man in aller Transparenz die Todesfälle darlegen, die in einem sehr umfassenden Studienprogramm, das mehr als 2.917 Patienten eingeschlossen hat, eingehen. Insgesamt konnten wir in diesen Studien – das heißt, es sind auch Studien berücksichtigt, die außerhalb der Zulassungsstudien sind – zwölf Todesfälle beobachten, die mindestens eine Dosierung Ozanimod bekommen

haben, was 0,4 Prozent entspricht. In diesen zwölf Fällen bezogen sich neun Todesfälle auf das Studienprogramm der multiplen Sklerose und vier Fälle auf das Studienprogramm der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Was man zu den Todesfällen sagen kann, ist, dass es eine klare Aufteilung gibt, ob die Todesfälle innerhalb der klinischen Studien oder in der offenen Verlängerungsstudie aufgetreten sind. Dazu kann man unterteilen. Es gibt weitere Fälle, bei denen keine weiteren Angaben gemacht werden. Was man sagen kann, ist, dass aus den Todesfällen derzeit kein allgemeines Muster von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für Ozanimod bekannt ist und abgeleitet werden kann, jedoch auch nicht vollumfänglich ausgeschlossen werden kann. Somit muss man sagen: Die EMA hat das schlussfolgernd in die Bewertung einfließen lassen und ist abschließend zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung gekommen und hat die Zulassung für Ozanimod erteilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lampl. – Jetzt muss ich einmal fragen: Frau Hofmann-Xu vom pU, Sie hatten sich auch gemeldet. Ist das zu diesem Komplex? Davon gehe ich aus. Dann würde ich Sie vorziehen, bevor wir neue Fragen stellen. Sonst bekommen wir die Baustelle nicht zu. – Frau Hofmann-Xu, bitte.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich möchte mich Frau Lampl anschließen und weitere Punkte ergänzen. Konkret möchte ich auf die zwei Punkte von Herrn Mühlbauer eingehen, den einen Punkt bezüglich der Dauer der Beobachtung und den zweiten Punkt bezüglich des Zusatznutzens nur bei den Männern. Ich möchte gerne unsere Position zu den zwei Punkten darstellen.

Zum ersten Punkt, der Dauer der Beobachtung: Wir haben zwei hochwertige doppelblinde RCT als Evidenz dargelegt und eine Metaanalyse darauf basierend zur Ableitung des Zusatznutzens hier herangezogen. Beide Studien wurden im Rahmen der Zulassung von der EMA bewertet und anerkannt. Die eine Studie hat mindestens zwölf Monate gedauert, die andere Studie 24 Monate. Das IQWiG hat auch in der vergangenen Bewertung gesagt, dass in dem Anwendungsbereich von MS eine Studiendauer von mindestens einem bis zwei Jahre als sinnvoll zu erachten ist. Deshalb stellen beide Studien aus unserer Sicht eine adäquate Evidenz mit adäquater Studiendauer dar und sind in der Lage, den Zusatznutzen abzuleiten.

Zu Punkt zwei bezüglich der Effektmodifikation bzw. des Zusatznutzens nach Männern und Frauen möchte ich konkret unsere Meinung äußern. Wir haben in der Stellungnahme ausführlich begründet, weshalb Ozanimod unabhängig vom Geschlecht einen Zusatznutzen zeigt. Es gibt mehrere Gründe. Der erste Grund ist: Es gibt keine klare medizinische und biologische Rationale für einen unterschiedlichen Therapieeffekt. Grund zwei: Es gibt weder in der RRMS1 noch für die weiteren Endpunkte der RRMS1 und RRMS2 einen signifikanten Interaktionstest nach Geschlecht. Das heißt, es ist eigentlich kein klares Muster für unterschiedliche Therapieeffekte zu erkennen. Grund drei: Für den Endpunkt der schwerwiegenden Schübe mit Notwendigkeit der stationären Aufnahme, also ein Endpunkt, der eng mit ARR korreliert, haben wir ebenfalls nur negativ signifikante Tests gesehen. Bei einem tatsächlichen Subgruppeneffekt wäre ein signifikanter Interaktionstest zu erwarten gewesen. Der letzte Grund beruht auf dem Wirkstoff, der vorher schon erwähnt wurde, Fingolimod. In dem gleichen Endpunkt wie dem gleichen Subgruppenmerkmal ergeben sich mit ebenfalls signifikanten Interaktionstests gegensätzliche Ergebnisse bei der früheren Nutzenbewertung für Fingolimod. Bei Fingolimod scheint es eher so zu sein, dass die Frauen stärker von der Therapie profitieren als die Männer, das heißt, die Interpretation der Ergebnisse wäre umgekehrt. Allein diese Tatsache lässt eine tatsächliche Effektmodifikation

aufgrund von vergleichbaren therapeutischen Ansatzpunkten von Fingolimod und Ozanimod als unwahrscheinlich erscheinen und ließ ebenfalls nur auf eine zufällige Imbalance schließen.

Zusammenfassend möchte ich hervorheben, dass aus unserer Sicht Ozanimod unabhängig vom Geschlecht einen Zusatznutzen aufweist und es sich hier tatsächlich nur um einen Zufallsbefund handelt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, dann Frau Bickel, Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Teupen und Frau Mai. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf zwei Punkte eingehen; vielleicht zunächst noch einmal auf die Subgruppenanalysen. Dazu ist schon einiges gesagt worden. Ich möchte auf zwei Besonderheiten hinweisen. Wir haben mit der RRMS2 eine besonders kleine Gruppe. Da eine Effektmodifikation nachzuweisen, bedeutet, dass die Unterschiede zwischen den Strata ziemlich groß sein müssen, sonst würde man gar keine Interaktion sehen. Hier ist es zusätzlich so, dass die größere der beiden Gruppen, nämlich die der Frauen, den nicht signifikanten Effekt zeigt. Wenn das andersherum wäre, würde uns das wahrscheinlich nicht wundern.

Die zweite Besonderheit ist hier, dass wir eine Metaanalyse von zwei Studien haben, die zwar nach ähnlichem Protokoll abgelaufen sind, aber erst einmal unabhängige Studien sind. In beiden Studien zeigt sich das gleiche Phänomen: Bei den Frauen ist es so, dass der Effekt, was die Schubrate angeht, deutlich geringer ist als bei den Männern; und das konsistent über beide Studien. Das sind Aspekte, die man mit in die Waagschale werfen muss, wenn man überlegt, ob man diesem Effekt glaubt oder nicht. Die Argumentation, die Sie gerade gebracht haben, Frau Hofmann-Xu, ist: Bei den schwerwiegenden Schüben hätte man das alles nicht gesehen. Das kann daran liegen, dass die schwerwiegenden Schübe deutlich weniger Ereignisse haben und dadurch die Power noch mehr sinkt und man deshalb keine Interaktion zeigen kann. Es kann aber auch daran liegen, dass die Interaktion vor allen Dingen bei den nicht schwerwiegenden Schüben ist, zu denen Sie keine Daten gezeigt haben. Also, auch das ist erst einmal kein Argument für oder gegen, ob dieses Subgruppenmerkmal relevant ist oder nicht. – Das zu dem einen Punkt.

Ich möchte aber noch einmal zu dem ersten Punkt zurück, den wir diskutiert haben, nämlich die Relevanz der Fragestellung 2. Nach unserer Erfahrung aus Gesprächen mit Vertretern und Betroffenen, die wir in den letzten Jahren zu MS geführt haben, ist es so, dass auch bei den Patienten, die vorbehandelt sind, der Wechsel der Basistherapie für die Patienten zumindest eine durchaus relevante Option darstellt und das deshalb aus unserer Sicht eine relevante Fragestellung ist. Was man sich dann fragen muss, ist: Ist das, was man in der Studie für die zweite Teilpopulation sieht – – Wofür kann man Aussagen treffen? Ist es tatsächlich nur für Patienten möglich, für die eher der Wechsel der Basistherapie infrage kommt? Die Frage wäre: Wie relevant ist diese Gruppe, um zu entscheiden, ob das überhaupt eine relevante Fragestellung ist? Das wäre vielleicht etwas, wozu sich die Kliniker äußern könnten. Die Einschränkung auf die Patienten, für die der Wechsel der Basistherapie infrage kommt, hatte das Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose in seiner Stellungnahme aufgemacht, dass man das machen könnte. Das heißt sich für mich ein wenig mit der Aussage, diese Fragestellung ist komplett irrelevant, die Sie an anderer Stelle in der Stellungnahme gemacht haben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Ich habe eine Frage an den Hersteller: In den beiden Studien SUNBEAM und RADIANCE B waren die Einschlusskriterien folgendermaßen oder besser gesagt: Es gibt ein Ausschlusskriterium, das sagt: Die Patienten durften nicht inkompatibel für Interferone sein, was erst einmal nur bedeutet: Grundsätzlich kommen Interferone infrage. Trotzdem, wenn man das auf diese Patienten einschränken möchte, für die eigentlich eher der Wechsel infrage kommt, müsste man sich fragen, ob das genau solche Patienten sind, für die der Wechsel am ehesten infrage kommt. Deshalb meine Frage an Sie, anhand welcher Kriterien Sie festmachen würden, dass diese Patienten diejenigen sind, für die eine weitere Interferontherapie infrage kommt und nicht solche, für die eigentlich – wie es die Kliniker gesagt haben – bevorzugt die Eskalation der Therapie infrage kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Dann würde ich zunächst dem pU das Wort geben. Es haben sich Herr Neugebauer und Frau Hofmann-Xu gemeldet. Danach werde ich an die Kliniker weitergeben. – Herr Neugebauer, bitte schön.

**Herr Neugebauer (Celgene):** Herr Vorsitzender! Bei Frau Hofmann-Xu ist der Bildschirm eingefroren; deshalb wechseln wir gerade. Sie geht zu meinem Rechner. Deshalb habe ich mich zu Wort gemeldet. Sie steht neben mir, wie Sie sehen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann soll sie es machen.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich würde gerne die Frage von Herrn Vervölgyi beantworten. Zuerst haben Sie den unterschiedlichen Therapieeffekt bei Männern und Frauen erwähnt. Darauf möchte ich gerne eingehen. Ich möchte zuerst darauf hinweisen, dass die Effekte bei Männern und Frauen gleichwertig sind. Das heißt aus unserer Sicht profitieren sowohl die männlichen als auch die weiblichen Patienten von der Therapie mit Ozanimod. – Das ist Punkt eins.

Punkt zwei: Die Frage ist, ob dieses Datenphänomen, das wir hier sehen, ein tatsächlicher qualitativer Therapieunterschied oder nur ein zufälliger und quantitativer Unterschied ist. Wie wir vorhin schon ausführlich ausgeführt haben, sehen wir hier eigentlich nur einen Zufallsbefund. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine tatsächliche Effektmodifikation nach Männern und Frauen, weshalb wir weiter davon ausgehen, dass es sich hier nur um einen Zufallsbefund handelt und Ozanimod unabhängig vom Geschlecht einen Zusatznutzen nachweist. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt zu der zweiten Frage Herr Professor Stangel und Herr Professor Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Zur zweiten Frage: Ich halte Ozanimod durchaus für eine mögliche Therapie sozusagen als Eskalationstherapie bei Interferonversagern, so, wie wir das Fingolimod im Moment einsetzen. Wie gesagt, ich halte das Ozanimod durchaus für eine Möglichkeit, nur den Vergleich zu anderen Therapien aus dieser Wirksamkeitstherapie, zum Beispiel zum Cladribin oder zum möglicherweise noch stärker wirksamen Natalizumab oder Alemtuzumab, haben wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Stangel. – Herr Mühlbauer, dann wieder Herr Vervölgyi.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich hoffe, Sie hören mich dieses Mal alle gleich spontan?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Sehr schön. – Ich finde, wir sind uns eigentlich in der Betrachtung der Datenlage alle sehr einig. Es ist ein wenig ein Interpretationsproblem. Die Frage ist: Was ist Wissen und was ist Nichtwissen? Wir reden hier von Evidenz. Selbstverständlich stimme ich Frau Lampl zu, wenn sie sagt, die Toten gibt es, es ist unwahrscheinlich, dass es auf unserer Substanz beruht. So haben es auch die Behörden gesehen. Ja, aber sie gibt es, und sie sind nicht wegzudiskutieren. Ich behaupte keineswegs, dass das ein Ozanimod-Problem ist, aber zumindest gibt es diese Fälle.

Genauso muss man als Antwort auf Frau Hofmann-Xu sagen: Es sind zwar zwei RCTs, aber wenn man sie genau anschaut, ist es sozusagen wie eines gestrickt, nur mit unterschiedlicher Dauer. Herr Vervölgyi hat schon gesagt: Dieses Signal oder dieser Unterschied war in beiden Studien konsistent. Ob das nun eine ist oder beide, aber dieses Signal gibt es, und das ist die Evidenz. Ich finde, wir können hier nicht mit Interpretationen wie „könnte sein“, „könnte anders sein“ argumentieren, sondern wir müssen uns an das halten, was wir an Daten auf dem Tisch haben. Da erinnere ich gerne noch einmal daran, dass die AkdÄ einen wesentlichen Teil ihrer, sagen wir, etwas geringer begeisterten Einschätzung – wobei es gar nicht so sehr um die Effektstärke, sondern eher um die Wahrscheinlichkeit des Beweises dafür geht –, dass es einfach relativ kurz ist, was wir hier betrachten. Wir haben selbstverständlich Effekte, und ich gehöre zu all denen, die sagen würden: Wenn wir irgendwann einmal die Interferone ablösen können, auch in der Primärtherapie – ich bin kein Neurologe; das ist bekannt, aber ich bin Pharmakologe und kenne die Nebenwirkungen der Interferone sehr gut –, dann freuen wir uns selbstverständlich, wenn wir eine bessere Basis- oder primäre Therapie finden. Dementsprechend wäre ich da begeistert.

Trotzdem warnt die AkdÄ und sagt: Wir haben noch kein abschließendes Bild vom Sicherheitsprofil, und dementsprechend appellieren wir auf jeden Fall an eine Befristung, egal, ob das zwei Jahre sind, ob das eine Weiterverfolgung der Patienten ist, ob das weitere Studien sind. Wir würden uns insbesondere Studien im Vergleich zu Fingolimod wünschen, aber auch da noch mal der Hinweis – genauso wie bei Natalizumab, andere Gruppe, anderes Wirkprinzip –, aber auch da mussten wir erst Jahre im Verlauf nach der Einführung über das Sicherheitsprofil dazulernen, und das ist die Situation, an die wir appellieren. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hofmann-Xu dazu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich bin inzwischen wieder bei meinem eigenen Bildschirm. – Gerne möchte ich noch einmal kurz unsere Position zum Thema Subgruppeneffekt darstellen und wiederholen, dass wir hier eigentlich einen Zusatznutzen unabhängig vom Geschlecht sehen. Vielleicht da eine Rückfrage an Herrn Vervölgyi bezüglich Ihres Kommentars, dass Sie Signale in beiden Studien gesehen haben. Was wir im Dossier gesehen haben, ist jedoch, dass dieser quantitative Unterschied nur in der RRMS2 bei einem Endpunkt zu sehen war, den wir als Zusatzbefund erachten. Vielleicht können Sie uns helfen, was genau Sie mit diesem Konsistenzsignal in beiden Studien meinen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Bevor ich Herrn Vervölgyi das Wort gebe, jetzt noch Frau Hofmann zur Operationalisierung der zVT und Herr

Neugebauer und dann würde ich an Herrn Vervölgyi zurückgeben. Danach machen wir die Rednerliste weiter, sonst sitzen wir um 15 Uhr noch hier. Also, jetzt zunächst Frau Hohmann zur Operationalisierung der zVT, dann Herr Neugebauer, dann Herr Vervölgyi noch mal, Frau Bickel, Herr Kuhn, Frau Müller, Frau Teupen, Frau Mai, die ich dann noch auf der Rednerliste habe.

**Herr Neugebauer (Celgene):** Herr Vorsitzender, ich habe nur eine kurze Bemerkung, dann kann Frau Hohmann gleich weitermachen. Wenn Sie erlauben, würde ich diese Frage kurz vorziehen, dass wir den Wechsel machen. Ich würde gern auf den Hinweis von Herrn Mühlbauer bezüglich der Vergleichstherapie eingehen. Sicherlich ist es wünschenswert, wenn wir noch andere Vergleichstherapien haben, aber wir haben hier einen Prozess, an den wir uns als pharmazeutischer Hersteller halten. Wenn wir diesen schon durchlaufen und eine Vergleichstherapie haben, dann haben wir uns auch an den gehalten. Natürlich können wir einen Blumenstrauß von Studien machen, aber erstens ist das immer schwer in der Umsetzung und zweitens extrem teuer, wenn man alles abdecken will, was man nachher noch sehen möchte. Deshalb würde ich darum bitten, dass man das vielleicht würdigt oder darauf zurückgeht, dass wir uns an die Vorgaben gehalten haben, die wir an dieser Stelle als Vergleichstherapie bekommen haben und haben uns dagegen verglichen. Wenn das heute anders gesehen wird, dann ist das eben so, dann kann man das nicht anders bewerten an der Stelle, aber heute im Nachhinein zu sagen, wir hätten gern andere Vergleichstherapien, stellt sich etwas schwierig dar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Neugebauer. – Das hat das IQWiG auch nicht getan. Jetzt Frau Hohmann, und dann können wir wieder zurück zu Herrn Vervölgyi gehen.

**Frau Hohmann (Celgene):** Ich würde meinen Kommentar zurückziehen, wenn keine weiteren Fragen zur Operationalisierung zu beantworten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. Danke. – Herr Vervölgyi, beantwortet, oder weitere Anmerkungen?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die Frage ist nicht beantwortet worden, ob die Patienten in den beiden Studien solche sind, die eigentlich eher für eine Eskalation infrage kommen oder welche sind, für die eher der Wechsel der Basistherapie infrage kommt. Diese Frage ist noch gar nicht beantwortet worden.

Zu Frau Hofmann-Xu zu den Subgruppenanalysen, um das für den Endpunkt annualisierte Relapse-Rate in der RRMS2 klarzustellen: In beiden Studien ist bei Frauen ein kleinerer Effekt als bei Männern zu sehen. Der ist zwar quantitativ, aber quantitativ heißt nicht, dass es zufällig ist. Das habe ich so mitgenommen, dass Sie das gerade gesagt haben, das auf gar keinen Fall. Aber meine Frage zu beantworten, darüber würde ich mich freuen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wer möchte? – Frau Hohmann, bitte.

**Frau Hohmann (Celgene):** Nach unserem Verständnis enthält die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Patientenpopulation 2 den Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als Oder-Verknüpfung. Wir können den Vergleich mit Interferon beta-1a für die Darstellung des Zusatznutzens daher in Fragestellung 2 heranziehen, sofern sichergestellt ist, dass ein

Wechsel stattgefunden hat. Das ist unser Verständnis. Genau das haben wir gemacht, Patienten umfasst in Fragestellung 2 und mit einer Interferon beta-1a-Vorbehandlung wurden von den Analysen ausgeschlossen. Der zVT haben wir damit aus unserer Sicht entsprochen. Im vorliegenden Fall, Herr Vervölgyi, wurden nur Patienten in die SUNBEAM- und RADIANCE-Studien eingeschlossen, wenn die Therapie mit Interferon beta-1a grundsätzlich indiziert war. Dies gilt natürlich auch für die Patienten umfasst in Fragestellung 2. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja. – Die zVT lautet anders. Es sind die Eskalationstherapien genannt und dann, sofern angezeigt der Wechsel der Basistherapien. Das ist erst einmal ein Unterschied. Das heißt, dass der Wechsel der Basistherapien eine nachgelagerte zVT ist. Für die Patienten, für die der Wechsel infrage kommt, muss man eine Begründung haben, warum der Wechsel für die infrage kommt und nicht die Eskalation. Diese Frage ist noch nicht beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hohmann noch einmal, Frau Hofmann-Xu? – Frau Müller, haben Sie auch eine Frage dazu? Sie stehen ohnehin auf der Rednerliste.

**Frau Dr. Müller:** Nur falls dann ein anderes Thema kommt. Es ist zu den beiden Themenkomplexen, die wir gerade diskutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fragen Sie. Stellen Sie die Frage, dann bekomme ich die Antwort in einem, weil wir etwas Gas geben müssen.

**Frau Dr. Müller:** Kurz noch mal: Herr Vervölgyi hat eben schon nachgefragt, inwiefern die Patienten für einen Wechsel infrage kommen. Er hat aber auch danach gefragt, für welche Gruppe und wie viele das sind. Wie viele in der Praxis erhalten eigentlich noch so einen Wechsel? Dazu wollte ich speziell die Kliniker fragen, weil die geschrieben hatten, nicht, dass es gar nicht infrage kommt, sondern dass inzwischen in der Regel ein Wechsel diesbezüglich vorgenommen wird.

Noch eine Nachfrage dazu: Wir hatten das früher auch schon in der zVT drin. Seit wann hat sich das Vorgehen, falls es sich geändert hat, geändert, dass dieser Wechsel in der Basistherapie nicht mehr vorkommt? Was sind die Gründe für diese Änderung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt haben wir noch mal Frau Hohmann, Frau Hofmann-Xu, dann einen Kliniker. Danach würde ich in die weitere Rednerliste einsteigen, weil die nächsten Anzuhörenden schon vor der Tür sitzen. – Bitte schön, Frau Hohmann, Frau Hofmann-Xu und dann die Kliniker.

**Frau Hohmann (Celgene):** Danke schön. – Ich glaube, wir haben schon ein gemeinsames Verständnis von der zVT. Was ich hier konkretisieren wollte, ist, dass im vorliegenden Fall in die Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, für die das Interferon beta-1a indiziert war. Insofern haben wir hier keine weitere Prüfung vorgenommen. Sonst würde ich mir die Rückfrage erlauben, wie man das hätte weiter tun können. Ich kann hier nicht weiter konkretisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich hoffe, Sie hören jetzt keine Nebengeräusche mehr, weil ich die Nachricht gesehen habe.

**Frau Dr. Müller:** Man hört es leider noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie. – Ist aber egal, wir müssen trotz Nebengeräuschen weitermachen.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Gut, dann mache ich weiter. – Ich möchte nur kurz auf den zweiten Teil der Frage von Herrn Vervölgyi eingehen. Erst einmal vielen Dank, Herr Vervölgyi, für Ihre ausführliche Erklärung, was Sie meinten. Ich denke, ich kann unsere Position nur wiederholen. Vielleicht noch ein Kommentar von unserer Seite: Wir haben nach so vielen Jahren AMNOG gelernt, dass man bei der Interpretation der Subgruppenanalyse vorsichtig sein sollte. Es gibt neben diesem reinen Datenphänomen noch weitere Perspektiven wie medizinische biologische Rationale oder Vorkenntnisse in den bestimmten Subgruppen usw. Also, diese ganze zusätzliche Perspektive sollte man bei der Interpretation der Subgruppenanalyse betrachten. Wenn ich noch einmal wiederholen darf: Wir sehen keine Anhaltspunkte für einen Subgruppeneffekt nach Männern und Frauen, weshalb der Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgeleitet werden sollte. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich glaube, diesen Subgruppeneffekt haben wir mehrfach positioniert und ausgetauscht. Da müssen wir uns die Nachlieferungen anschauen. Wir sollten uns jetzt auf die anderen Fragestellungen konzentrieren. – Ich habe jetzt Herrn Professor Stangel und Herrn Professor Wiendl noch dazu. Dann geht es weiter in der Rednerliste. – Herr Professor Stangel und Herr Professor Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Es ging um die Frage, seit wann wir anders handeln. Ich würde sagen, Fingolimod wurde 2011 zugelassen, und seitdem ist es immer stärker geworden und hauptsächlich dann 2014 weitere Zulassungen der hocheffektiven Therapien, dass wir nicht mehr diesen lateralen Wechsel machen. Also, die letzten fünf, sechs Jahre spätestens haben wir uns in der Praxis umorientiert und machen diese lateralen Wechsel nicht mehr. Das muss man fairerweise der Firma zugestehen, die Studien sind sicherlich vorher geplant gewesen, und von daher sieht der heutige Therapiealltag anders aus als das bei der Planung der Studien der Fall war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch Herr Professor Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Ich wollte noch etwas zu diesem Therapiekonzept und zur Praxis der Eskalation sagen. Wir präferieren, ehrlich gesagt, den Terminus Therapieoptimierung, weil Eskalation immer so etwas psychisch Belastendes, auch möglicherweise für Arzt und Patient wird, weil man das Gefühl hat, man steht mit dem Rücken zur Wand. Fakt ist – da haben uns die Daten der letzten fünf Jahre sehr geholfen –, dass eine Intensivierung der Therapie im Hinblick auf Wirkstärke und diese relativ früh assoziiert ist mit einem besseren Outcome nach fünf oder zehn Jahren im Hinblick auf robuste Endpunkte wie zum Beispiel Konversion in sekundär progrediente MS. Das ist, ehrlich gesagt, einerseits Wasser auf die Mühlen derer, die das immer schon gepredigt haben, andererseits erstmals neutrale Daten, die nicht von einem Produkt oder einem pharmazeutischen Unternehmer allein herkommen. Das heißt, das unterstützt den Punkt, wenn nicht Fragen der Verträglichkeit der Grund für eine Therapieumstellung sind und der Patient unter einer Basistherapie aktiv ist,

dass man dann eher und eigentlich konsequent auf eine höher aktive Therapie gehen sollte. Das ist etwas, was tatsächlich ein Zugewinn von Therapiesequenzen innerhalb der letzten – wie es Herr Stangel gesagt hat – fünf Jahre wahrscheinlich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Bickel, dann Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Teupen, Frau Mai, Frau Scheiderbauer und Herrn Vervölgyi noch mal.

**Frau Bickel:** Ich habe Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Fatigue – so konnte ich Ihrem Studienprogramm entnehmen – ist nicht als Endpunkt erhoben worden. Warum ist das nicht geschehen, obwohl Fatigue eine Nebenwirkung ist, die bei MS auftritt? Dann wurde der Vergleich zu Fingolimod gezogen. Fingolimod hat kardiale Nebenwirkungen. Wie sehen Sie hier das Risiko in Bezug auf kardiale Nebenwirkungen unter Ozanimod? Dann würde mich noch eine Grafik in der Nutzenbewertung interessieren. Dort hat das IQWiG die bestätigte Behinderungsprogression ausgewertet und ... (akustisch unverständlich) von Patienten sieht es so aus, als ... (akustisch unverständlich) in Richtung gehen, dass sich die Behinderungsprogression eher ... (akustisch unverständlich) als unter Interferon. Vielleicht können Sie das kurz kommentieren. Das sind alles Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Frau Lampl dazu.

**Frau Lampl (Celgene):** Vielen Dank, Frau Bickel, für die Frage in Bezug auf die Fatigue. – Wir können dazu sagen, dass die Fatigue nicht als eigenständiger Endpunkt in der Studie geführt war. Hilfsweise kann ich in Bezug zu unerwünschten Ereignissen zur Fatigue ausführen: Uns liegen zum derzeitigen Zeitpunkt keine Daten vor, dass innerhalb der Studien eine Signifikanz hinsichtlich einer Fatigue als unerwünschtes Ereignis aufgetreten wäre.

Um Ihre zweite Frage gleich anzuschließen, würde ich auf das kardiologische Monitoringprofil und Sicherheitsprofil von Ozanimod eingehen. Hier ist schon in der Fachinformation ersichtlich, dass es ein differenziertes Monitoringprofil widerspiegelt und auch die EMA als Konsequenz beschlossen hat, dass eine Überwachung der Erstgabe nur bei Risikopatienten zu erfolgen hat. Aus unseren großen Phase-III-Studien mit der robusten Datenlage lässt sich ableiten, dass für Patienten ohne kardiale Vorbelastung eine Anwendung ohne initiales Monitoring verhältnismäßig ist. Das zeichnet letztlich ein gutes kardiologisches Sicherheitsprofil von Ozanimod aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, reicht das oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Nein, zur Behinderungsprogression hatte ich noch eine Frage gestellt, zu der Graphik B 2 in der Nutzenbewertung, Seite 102 vom IQWiG.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht Frau Hohmann, bitte.

**Frau Hohmann (Celgene):** Herzlichen Dank. – Der Effekt, den Sie benennen, besteht in einer von zwei relevanten Studien, in einer von vier zu betrachtenden Teilpopulationen. Er bestätigt sich nicht in der Metaanalyse, die hier die ausschlaggebende Evidenz ist. Wir haben das Signal zur Kenntnis genommen, können hier aber vernünftigerweise keine weiteren Ableitungen

daraus ziehen. Insbesondere bei den kleinen Zahlen und wenigen Ereignissen ist hier ein Ausreißereffekt wahrscheinlich. Dass wir keinen Unterschied in der bestätigten Behinderungsprogression sehen, ist ein bekannter Betreff; das hatten wir eben schon. Ich denke, in diesem Zusammenhang sollten wir bedenken, was die bestätigte Behinderungsprogression misst: eine langfristige Verschlechterung, die nachweislich selten über den Studienzeitraum hier abzubilden ist.

Insgesamt würde ich gerne festhalten, dass es sehr wenige Ereignisse gab, das heißt nur sehr wenige Patienten insgesamt haben sich verschlechtert. Die Ereignisraten sind sehr gering. Darauf basierend ist die Ableitung eines Effektes und dessen sinnvolle Interpretation schwierig. Abschließend würde ich gern Bezug auf den EPAR nehmen und hinzufügen, dass auch unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Ozanimod und der nachweislichen Reduktion der Krankheitsaktivität über die ARR und die Läsionslast im Vergleich zu Interferon beta-1a hier vernünftigerweise ein Risiko zu einer erhöhten Behinderungsprogression ausgeschlossen werden kann. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hohmann. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann kommt jetzt Herr Kuhn vom GKV-SV.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an die klinischen Sachverständigen in Bezug auf die Studienpopulation. Die Studie wurde ganz überwiegend in Osteuropa rekrutiert; ungefähr 90 Prozent der Patienten stammten von dort. Die Patienten in der Studie waren im Mittel sechs Jahre nach Symptombeginn und hatten zu 80 Prozent noch keine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Substanz bekommen. Meine Frage geht dahin: Ist das ein Patientenkollektiv, wie man das in Deutschland auch erwartet, dass sechs Jahre nach Symptombeginn zu 80 Prozent noch keine krankheitsmodifizierende Therapie eingeleitet wurde? Oder würden Sie daraus ableiten, dass die Repräsentativität der Studie möglicherweise für den deutschen Versorgungskontext zumindest kritisch zu hinterfragen ist? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Ich schaue jetzt mal: Herr Stangel, Herr Warnke, vielleicht Herr Wiendl? – Herr Wiendl, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Ich habe dazu nichts zu sagen. Die Meldung war vorher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. Dann haben wir jetzt Herrn Stangel oder Herrn Warnke. – Herr Stangel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Die Beantwortung der Frage ist: Sechs Jahre nach Symptombeginn immer noch unbehandelt, ist nicht sehr wahrscheinlich. Es gibt sicherlich Patienten, die eine relativ gutartige Verlaufsform haben, bei denen man vielleicht zuwarten wird und nicht sofort mit einer Therapie beginnt. Bei aktiven Patienten ist in Deutschland eigentlich eher der Standard, dass man früher zu therapieren beginnt. Von

daher ist es vielleicht für die deutsche Anwendung nicht ganz repräsentativ, dennoch muss man davon ausgehen, wenn wir diese Substanz früher einsetzen, als das in der Studie war, dass der Effekt wahrscheinlich noch besser ist. Das geben zumindest alle großen Registerstudien her. Herr Wiendl hat vorhin gesagt, dass wir Daten haben. Wenn wir diese Substanzen früher einsetzen, haben wir einen geringeren oder späteren Übergang in eine sekundäre Progredienz, sodass ich, auch wenn es nicht ganz repräsentativ ist, trotzdem davon ausgehen würde, dass Patienten davon profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Warnke.

**Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln):** Vielleicht kurz ergänzend: Ich schließe mich dem an und kann sagen, dass wir in Deutschland, auch im europäischen Vergleich, mit dem Beginn der Therapie relativ schnell sind und die Patienten in der Regel innerhalb von ein bis zwei Jahren auf Therapie sind. So sieht das auch im deutschen MS-Register aus. Von daher ist es im Grunde nicht ganz der deutschen Situation entsprechend und zugleich auch anzunehmen, dass der Wirkeffekt in der Population mindestens genauso gut ist, wenn man früher behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Warnke. – Herr Wiendl, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Ich muss trotzdem noch etwas dazu sagen: Es ist in der Welt und regional unterschiedlich, wie das gehandhabt wird. Was die beiden Vorredner gesagt haben, stimmt. Ich möchte ergänzen, dass es allerdings Länder gibt, die noch viel proaktiver sind, die noch viel stärker in der Frühstherapie nach erster Manifestation voranschreiten. Das sind insbesondere die Skandinavier und die Australier, aus deren Datensätzen mit guten Registerstrukturen sich zum Teil diese positiven Langzeitkonsequenzen dieser Strategie ablesen lassen. Das heißt also, die osteuropäischen Länder, die den Vorteil haben, dass man solche Placebo- oder Head-to-Head-Studien noch gut rekrutieren kann, haben das Problem oder den Vorteil, keine Therapien verfügbar zu haben. Daraus erklärt sich dieses verzögerte Eingreifen. Deutschland hat alles verfügbar, ist aber so im Mittelfeld des Konzepts einer Frühst- oder frühen Therapie. Es gibt aber Länder, die das noch viel proaktiver durchziehen, sodass es stimmt, dass, wenn man diese Substanz früher einsetzen würde, man langzeitpositive Konsequenzen eher verstärkt erwarten sollte.

Ich möchte aber noch eines verstärken, was Herr Mühlbauer gesagt hat: Wir kennen von der Klasse der S1P-Modulatoren auch Langzeitrisiken, Risiken, die teilweise erst nach sehr langer Beobachtung mit hohen Patientenzahlen aus dem Fingolimod-Thema auftreten. Das muss noch Eingang in die Vorgaben finden, die der Hersteller zu verfolgen hat, was das betrifft; gerade wenn man in die frühere Population eingreift.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten noch eine Frage zur Lebensqualität – das wurde schon angesprochen –, vielleicht an den Hersteller oder an das IQWiG. Sie sagen, dass der SF-36 vom IQWiG nicht dargestellt wurde, weil er nicht prä-spezifiziert war bzw. aus dem SF-36 kommt der MSQoL, ergänzt um Sachen wie zum Beispiel Fatigue. Zu dem vorher Gesagten die Frage an den Hersteller: Man müsste nach dem Gesagten eigentlich erwarten, dass der krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebogen Ergänzungen oder Verbesserungen zeigen müsste. Wie schätzen Sie das ein? Vielleicht noch einmal zum IQWiG: Es gibt schon

Doppelbewertungen, aber er wurde um spezifische Sachen wie Fatigue ergänzt. Deshalb wäre die Frage: Ist es dann wirklich eine Doppelauswertung? Das geht ans IQWiG. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hofmann-Xu dazu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Vielen Dank für Ihre Frage. – Ich möchte zuerst auf die Frage bezüglich der Lebensqualität eingehen und unsere Position darstellen. Dann werde ich vielleicht noch kurz auf einen anderen Punkt von Herrn Mühlbauer eingehen. Aber ich fange mit der Lebensqualität an. Sie haben den SF-36 genannt. Es ist aus unserer Sicht keine Doppelbewertung, sondern es handelt sich um einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Bewertung der Lebensqualität anhand eines generischen Fragebogens. Ich kann vielleicht kurz erklären, was der Unterschied ist. Der SF-36 ist ein Bestandteil des MS-spezifischen Fragebogens MSQol-54. Das heißt, die ersten 36 Fragen in dem MSQol-54 stimmen mit den Fragen des SF-36 überein. Unsere Motivation für diese gesonderte Auswertung war, die Anforderung des G-BA zu erfüllen, die Lebensqualität auch anhand eines generischen Fragebogens zu messen. Das war unsere Motivation. Wir sehen tatsächlich überall einen positiven Trend für einen guten Effekt unter Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a.

Jetzt möchte ich auf den Punkt von Herrn Mühlbauer bezüglich der Begrenzung der Beschlüsse eingehen. Wir haben eine andere Meinung dazu. Aus unserer Sicht haben wir zwei hochwertige RCT, und zwar doppelblinde RCT mit adäquater Studiendauer und einer Metaanalyse auf der Basis der zwei RCT. Die zwei Studien wurden von der EMA anerkannt und bewertet. Die EMA hat auch die Robustheit und Validität der Daten anerkannt. Die beiden Studien wurden auch vom IQWiG anerkannt und auf Basis derer ein Zusatznutzen für beide Teilpopulationen bewertet, weshalb es aus unserer Sicht hier keinen Bedarf für eine Begrenzung der Beschlüsse gibt. Wir sehen, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt schon einen Zusatznutzen von Ozanimod in beiden Teilpopulationen ableiten können. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, nicht ganz. Der MSQol ist nicht statistisch relevant signifikant, das würden wir bei den Daten schon erwarten. Aber es ist trotzdem beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann Frau Mai, Frau Scheiderbauer, Herr Hälbig und dann noch mal Herr Dr. Warnke.

**Frau Dr. Mai:** Danke schön. – Ich bin ein wenig verwirrt. Ich hätte gerne eine Rückfrage an die Kliniker. Herr Wiendl hat ausgeführt, dass er Ozanimod in der Linie eher der mild-moderaten aktiven Verlaufsform der MS sieht, und Herr Stangel hat gesagt, dass er es als Option für die hochaktiven Verlaufsformen sieht. Das hat mich etwas verwirrt. Deshalb möchte ich nachfragen, wie die Kliniker überhaupt die Fragestellung 2 im Rahmen des Anwendungsgebietes sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Zunächst wären wir sehr dankbar und sind es auch, eine höher aktive Substanz, zudem noch oral, als Alternative zu Interferonen zu haben. Andererseits widerspricht das nicht einer möglichen Praxis, eine effektive Substanz auch in einer aktiveren

Verlaufsform zu nehmen, sodass letzten Endes eine Substanz, die das Spektrum von Aktivität zu managen in der Lage ist, für die Praxis sehr willkommen ist. Das ist der praktische Anwendungspunkt, der besagt: Sie können es sowohl in der Basistherapie als auch, wenn Sie so wollen, in der Eskalations- oder Optimierungsstrategie verwenden. Daraus ergibt sich letzten Endes – und das haben wir versucht, im ersten Teil zu adressieren – die Implikationen für die Fragestellung 2. Innerhalb der Fragestellung 2 ist es so, dass es aus Sicht der Kollegen von mir eben nicht normal ist, dass man hier noch gegen Interferon praktisch agiert oder abwägt, sondern man wägt dann innerhalb Substanzklassen ab, innerhalb derer, ehrlich gesagt, Ozanimod eher zu den schwächer wirksamen gehören würde, die in dieser höheren Wirksamkeitskategorie spielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Darf ich kurz ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Herr Stangel.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Wir müssen auch bedenken, dass wir mit der EMA ein eher konservatives Zulassungslabel insgesamt bekommen. Wenn man das mit anderen Ländern vergleicht, muss man sehen, dass Fingolimod sowohl in den USA als auch in der Schweiz als Erstlinientherapie schon zugelassen wurde, bei uns nicht, und dass andere Konzepte dann doch eher sozusagen sehen, wenn ein Konzept vernünftig funktioniert, dass dieses Konzept, wenn nicht immer Studien vorliegen, auch für andere Phasen der Erkrankung geöffnet wird. So wird das zumindest von der FDA im Moment für verschiedene Substanzen bei der MS gehandhabt. Ich denke, wir sollten bedenken, dass es noch andere, ganz allgemeine Bewertungskonzepte gibt, ob wir immer für jede Fragestellung eine Studie brauchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich Frau Mai. Okay?

**Frau Dr. Mai:** Ja, das ist in Ordnung, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Scheiderbauer.

**Frau Scheiderbauer:** Guten Tag! Es geht im Grunde auch in die Richtung, und ich wollte eigentlich eine direkte Frage an die Kliniker stellen vor dem Hintergrund, dass in den Kommentaren von AkdÄ und Kompetenznetz die Klasseneffekte SP1-Modulatoren erwähnt wurden. Momentan haben wir zwei kurz laufende Studien, die die Risiken auf lange Sicht nicht abbilden können. Herr Mühlbauer hat das vor längerer Zeit ausgeführt. In der Zusammenschau habe ich die direkte Frage: Würden Sie ohne Kenntnis längerer Daten tatsächlich Ozanimod gleichwertig zu den Interferonen und Dimethylfumarat und Teriflunomid bei einem frisch diagnostizierten MS-Patienten einsetzen? Ich habe gesehen, dass Herr Warnke noch etwas zu den Risiken sagen will. Vielleicht passt es vor diesem Hintergrund ganz gut, die Frage zu beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Warnke.

**Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln):** Nachdem ich mich angesprochen fühle, sage ich gern etwas dazu. Ich denke, was in einer Bewertung, wie sie bisher vorliegt, nicht abgebildet wird,

ist die Analogie, die man von Fingolimod auf das Risikoprofil der SP1-Modulation ziehen kann. Da muss man sagen, dass die Substanz schon ein relevant immunsuppressives Potenzial hat. Wir wissen, dass kutane Tumore bei Fingolimod im Langzeitverlauf auch erst jenseits von zehn Jahren in der Fachinformation erscheinen. Wir wissen, dass Fälle von Kryptokokkenmeningitis auftreten. Das hat in der Diskussion jetzt weniger Gewicht bei den IQWiG-Dokumenten im Vergleich zu den positiven Effekten in Bezug auf die Verträglichkeit der Substanzen. Wenn man das mit einpreist, gibt es ein Problem mit der Substanzklasse, das ist nämlich das Absetzen der Substanz. Wenn ich die Substanz beende, muss ich damit rechnen, dass die Krankheit möglicherweise zurückkommt. Da sind zumindest bei Fingolimod auch Rückkehr von Krankheitsaktivität, Rebound-Phänomene beschrieben. Ich denke, das muss in die Diskussion eingehen und sollte in der Langzeitbetrachtung der Substanz auf jeden Fall Berücksichtigung finden, dass man auch – – ... (akustisch unverständlich) hat das jetzt bewertet –, wie das vorhin schon anklang, möglicherweise zeitlich befristet und immer wieder neu bewertet, weil wir von den anderen Substanzen wissen, dass nach Zulassung noch weitere Aspekte zu erwarten sind, insbesondere weil wir das von SP1-Modulation her schon kennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Kliniker dazu? – Herr Professor Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Ich möchte mich kurz dazu einschalten, Frau Scheiderbauer. Auf Ihre ziemlich präzise Frage: „Würden Sie es tatsächlich machen?“, gibt es aus meiner Sicht ein klares Ja. Natürlich ist es so, und das ist bei jeder neu zugelassenen Substanz immer wieder das gleiche Spiel: Bewerten Sie einerseits Studiendaten versus Erfahrungen im echten Leben? Wenn es so wäre, dass Sicherheit immer der absolut dominierende Argumentationsfaktor wäre, dann würden wir uns wahrscheinlich nie mehr außerhalb der Interferone bewegen, weil die die einzige Substanzklasse sind, die nach 20 Jahren fast keine Sicherheitsbedenken generiert haben. Allerdings gibt es Patienten, die genau deshalb nach zehn oder 15 Jahren Interferon-Therapie im Rollstuhl in die Praxis kommen und keiner den Schritt gegangen ist, zu sagen: Na ja, die reichen von der Wirksamkeit nicht aus. Das heißt, das ist ein Nutzen- versus Nebenwirkungsabwägungsthema. Letzten Endes haben wir hier einerseits den Nachteil für die Substanz, keine Langzeitdaten, was Sicherheit und Wirksamkeit betrifft, zu haben, ja, aber wir haben Daten aus der Substanzklasse. Das gibt uns ein etwas besseres Gefühl, kein sicheres Gefühl, absolut nicht, aber für Leute, die dem Konzept folgen, dass eine aktivere Unterdrückung der Entzündungsaktivität vielleicht langfristig nach fünf oder zehn Jahren einen Vorteil gegenüber Interferonen haben sollte oder könnte und nach neuen Daten offensichtlich hat, wäre die Antwort damit ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Antwort. – Jetzt habe ich Herrn Hälbig, bitte.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte mich noch einmal auf eine Frage beziehen, die Herr Vervölgyi vor einer Weile gestellt hat und die immer noch nicht abschließend und befriedigend beantwortet ist, nämlich nach dem Stellenwert der Patienten, die einen Schub pro Jahr hatten und die hier in die Fragestellung 2 eingeordnet und dann mit dem sogenannten Basis- oder Lateral-switch behandelt werden. Gibt es die oder gibt es die nicht? Dem kann man sich von unterschiedlichen Seiten nähern. Die eine Möglichkeit ist, zunächst einmal darauf Bezug zu nehmen, auch wenn das hier in Diskussion steht, wie der G-

BA die zVT zunächst bestimmt hat. Wir gehen jetzt einmal davon aus, dass es sich um hochaktive Patienten handelt.

Ich möchte erstens abschließend aus unserer Sicht gerne wissen: Was sind denn hochaktive Patienten? Bevor ich die Frage tatsächlich stelle und wissen möchte, möchte ich darauf verweisen, was die DGN-Leitlinie dazu ausführt. Da wird wahrscheinlich bei „hochaktiv“ von schweren alltagsrelevanten Defiziten nach Ausschöpfen der Schubtherapie gesprochen. Im EPAR werden mit highly active zwei Relapses über zwölf Monate formuliert. Also noch mal die Frage: Ist das eine inadäquate Definition? Man kann es akademisch nennen, ich denke aber nicht, dass es akademisch ist, weil das zunächst unser Ausgangspunkt ist. Das wäre meine erste Frage. Vielleicht könnte ich darauf von den Klinikern eine Antwort bekommen. Die Frage ist relativ leicht und klar zu beantworten. – Danke schön erst einmal. Ich hätte gleich noch eine zweite Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Dr. Warnke.

**Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln):** Ich muss der einen Aussage widersprechen, dass das klar zu beantworten ist. Das ist nämlich nicht klar zu beantworten. Bisher hat sich bis zu den Zulassungsbehörden kaum jemand gewagt, überhaupt die Definition von „aktiv“, „hochaktiv“ vorzunehmen. Einige wissen, dass wir versuchen, eine Leitlinie für Deutschland zu erarbeiten und da die Begrifflichkeit zu definieren. Zumindest für den Begriff „hochaktiv“ würde ich sagen, dass das nicht klar gefasst ist und eine Gadolinium aufnehmende Läsion nach meinem Verständnis diese Begrifflichkeit nicht umfasst. Weil es nicht klar gefasst ist, hat der pharmazeutische Hersteller – so habe ich das verstanden – die Frage beantwortet und das selber definiert, was ich nicht für völlig illegitim halte, aber natürlich gibt es verschiedene Definitionen. Nach meinem Verständnis ist relevant, ob zum Beispiel nach einem Schub Behinderung zurückbleibt, ob Schubcluster auftreten, ob mehr als eine Läsion im zeitlichen Verlauf zum Beispiel unter Therapie auftritt. Diese Begrifflichkeiten würde ich verwenden, um „hochaktiv“ zu definieren und natürlich auch, ob Aktivität unter einer Substanz mit hoher Wirkstärke auftritt. Das würde ich als hochaktiver bewerten, als wenn es bei einem unbehandelten Patienten Aktivität ist oder einem Patienten, der mit Interferon beta behandelt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend andere? – Herr Stangel.

**Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover):** Vielleicht kann ich noch ergänzen. – Wie gesagt, die Frage ist gar nicht einfach zu beantworten, weil es keine Definition einer hochaktiven multiplen Sklerose gibt. Da die Einschätzungen sicherlich unterschiedlich sind und auch, wenn Herr Warnke und ich uns in aller Regel sehr gut verstehen und ähnliche Einschätzungen haben, bin ich in meiner Einschätzung manchmal etwas aggressiver, weil für mich einfach eine Gadolinium-Anreicherung zeigt, dass trotz Therapie dort Krankheitsaktivität da ist und ich auch nicht unbedingt immer warten möchte, bis der Patient einen schweren Schub hat, von dem er eine Behinderung behält; denn ich möchte den Patienten so behandeln, dass er erst gar keine Behinderung bekommt. Da gibt es, glaube ich, unterschiedliche Philosophien. In den alten Leitlinien der DGN steht noch, dass, wenn unter einer Therapie wie zum Beispiel Interferon ein Schub oder Gadolinium-Anreicherung auftreten, dass das als aktive MS eingeschätzt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich gebe dem pU am Schluss die Möglichkeit, auf die noch offenen Fragen einzugehen. Ich würde jetzt den zweiten Teil der Frage, Herr Hälbig, erbitten, weil wir versuchen müssen, zu einem Ende zu kommen. – Herr Hälbig, bitte.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Da noch kurz eine Nachfrage, und zwar mit Blick auf ein Statement des pU, der die Frage aufgeworfen hat, wie man denn hätte unterscheiden können zwischen dem sogenannten milderen in der Fragestellung 2 adressierten Patienten und denen, die aktiver sind; also solche, die wir dann als G-BA im Sinne eines Basis-Switches oder Lateral-Switches behandelt sehen würden, und solche, die eskaliert werden. Das ist eine Frage, die ich gerne an die Kliniker weitergeben möchte, und zwar mit einer Vermutung, dass wir hier Kriterien haben, und im individuellen Falle werden wir selbstverständlich die Schubschwere heranziehen. Wir werden die Behinderungsprogression heranziehen, wir werden etliche andere klinische und sonstige Aspekte einbeziehen. Wie wir die Bildgebung gewichten, darüber gibt es große Diskussionen. Da haben wir die Evidenz zu berücksichtigen, insbesondere die Korrelation zwischen klinischer und MRT-Bildgebung. Also, die Frage noch mal: Gibt es Kriterien, die uns hätten helfen können oder die uns helfen könnten, solche Patienten zu unterscheiden, die einen milderen oder andererseits einen aktiveren Status haben? Herr Wiendl hat eben darauf hingewiesen, dass das Ozanimod im Prinzip für beide einen Stellenwert hat. Da wäre nun die Frage: Wie differenziert man die und was hätte der pU liefern können oder was könnte er liefern oder was wird in der klinischen Praxis an Kriterien angewandt, um diese Unterscheidung vorzunehmen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Hälbig. – Wer möchte dazu von den Klinikern was sagen? – Herr Wiendl, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ):** Das ist gar nicht so einfach. Alle Versuche, so etwas zu operationalisieren, haben ihre Limitationen, obwohl es klinisch und in Stellungnahmen versucht wird. Ich fange einmal damit an, dass der Versuch, Aktivität über die Anzahl von Läsionen zu definieren, wie es für die Zulassung von Natalizumab oder Alemtuzumab der Fall ist, eigentlich in sich schon scheitern muss, wenn Sie wissen, auf welchem Standardisierungsniveau sich Bildgebung befindet. Also, wenn Sie die Schwelle sagen: plus/minus 9 Läsionen versus Kontrastmittel merken Sie, das haut nicht hin. Zum Zweiten – das ist eben auch schon angeklungen – hat die Schubschwere einen großen Einflussfaktor. Stellen Sie sich vor, Sie haben einen ersten Schub, eine Sehnerventzündung und sind danach blind. Dann haben Sie zwar nur einen Schub, nur eine Läsion gehabt, aber Sie sind nach gängigen Klassifikationen dann nicht hochaktiv, aber Sie sind sehr schwer von der MS betroffen. Das heißt, dieses Augenmaß führt dazu, dass das eine Integration von Frequenz, MRT, Läsionslast, Recovery von Schüben und prognostischen Faktoren ist, die dann einschätzen: Gehören sie in die Kategorie mild, moderat, aktiv, höher aktiv oder sogar aggressiv. Da sind die Übergänge fließend. – Hoffentlich beantwortet das ein wenig Ihre Frage. Man kann das kategorisieren, man kann es auch retrospektiv kategorisieren. Sie werden aber immer gewisse Limitationen haben; was dazu führt, dass die bloße Frequenz eine sehr hohe Bedeutung hat, die im klinischen Alltag zwar eine sehr hohe Bedeutung hat, aber nicht die alleinige.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Hälbig, ist das für Sie zufriedenstellend?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ja, genau. Das kann ich nachvollziehen, klinisch nachvollziehen. Für mich folgt daraus – das kann ich kurz anführen –, dass man in der klinischen Situation individuell abwägt und genau diese Frequenzbeurteilung die Faktoren, die dann variabel sind, interindividuell gewichtet. Für mich folgt daraus, dass es möglich ist, selbst wenn der pU keine Aussagen gemacht hat, warum er die Patienten im Vergleichsarm mit Interferonen behandelt hat, es da Kriterien gibt. Die gebe es, und Herr Wiendl hat eben darauf hingewiesen, dass es da nicht nur auf die Schubfrequenz ankommt und auch nicht nur auf die Anzahl der Läsionen. – Vielen Dank, die Frage ist beantwortet. Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hälbig. – Dann habe ich keine Wortmeldungen mehr und würde dem pU die Möglichkeit geben, auf die noch offenen Punkte zu antworten und dann aus seiner Sicht die Zusammenfassung der letzten anderthalb Stunden uns hier zum Besten zu geben. Aber ich bitte um relativ kurze Darstellung, weil wir den nächsten pU schon über eine halbe Stunde in der Warteschleife haben. – Wer macht das? – Frau Hohmann.

**Frau Hohmann (Celgene):** Ich würde vielleicht noch ein Wort zur Evidenzlage sagen und dann an Herrn Neugebauer übergeben. – Die Diskussion im Kontext kann ich nachvollziehen. Wir verstehen den Wunsch nach Langzeitdaten, und ich möchte hinzufügen: Diese werden auch in nicht vergleichenden Studien generiert und können in Zukunft herangezogen werden. Für die Nutzenbewertung möchte ich aber hervorheben, dass wir hier mit zwei großen Phase-III-RCTs in ausreichender Dauer eine ganz außergewöhnlich gute Evidenzlage vorliegen haben. Von daher liegt aus unserer Sicht sehr gute Evidenz vor, um den Zusatznutzen für Ozanimod jetzt abschließend zu bewerten. – Ich übergebe an Herrn Neugebauer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Neugebauer, bitte schön.

**Herr Neugebauer (Celgene):** Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt schaue ich mal, ob Sie alles mitgeschrieben haben, Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (Celgene):** Wenn noch Fragen offen sind, würde ich gern kurz hören, welche Frage offen ist. Ich wollte aufgrund der Zeit nicht weiter auf das eingehen, was Frau Hohmann gerade gesagt hat, aber ich will die Fragen nicht unbeantwortet lassen. Welche Frage wäre noch offen, auf die wir noch einmal kurz eingehen müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Keine mehr, Sie können zusammenfassen.

**Herr Neugebauer (Celgene):** Keine mehr. – Dann würde das, was Frau Hohmann gerade gesagt hat, noch einmal unterstreichen. Wir haben zwei große RCTs vorgelegt. Ich weiß nicht, wie man das noch weiter beobachten soll. Ich kann verstehen, dass man Langzeitdaten haben möchte. Aber das können wir bei nichtvergleichenden Studien liefern, ansonsten sehe ich wirklich Schwierigkeiten, wie wir das abbilden sollen. Das möchte ich zum Abschluss noch einmal deutlich machen.

Dann würde ich es aufgrund der Zeit, was Sie schon angesprochen haben, Herr Vorsitzender, dabei belassen und bedanke mich ganz herzlich bei Ihnen allen für diesen offenen Dialog und

auch für die kritischen Fragen, die, so hoffe ich, weitgehend beantwortet worden sind. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank zum einen an den pU, zum anderen selbstverständlich an alle diejenigen, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben. Es war spannend, sowohl hinsichtlich der Subgruppeneffekte wie auch der Abgrenzung Patientengruppe B. Wir werden das zu werten haben, was hier besprochen worden ist, werden das in unsere Bewertung einbeziehen und können damit diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:33 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-023 Ozanimod**

Stand: April 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Ozanimod zur Behandlung der RRMS

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012</li><li>- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014</li><li>- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014</li><li>- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)</li><li>- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018</li><li>- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018</li><li>- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)</li></ul> <u>Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen</u> <p>Alemtizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016 Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod L04AA38 Zeposia®	Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex®	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.</li> <li>– Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul> <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen. (FI Stand: September 2019)</p>
Rebif®	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: Januar 2020)</p>
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon®, Extavia®	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.</li> </ul> <p>(FI Stand: September 2019)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Peginterferon beta-1a L03AB13 Plegridy®</p>	<p>Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: September 2019)</p>
<p>Glucocorticoide: Methylprednisolon H02AB04 Generika;  Prednisolon H02AB06 Generika</p>	<p>Methylprednisolon acis kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Methylprednisolon acis kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression. Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)</p>
<p>Alemtuzumab L04AA34 LEMTRADA®</p>	<p>LEMTRADA ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT)</li> <li>- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</li> </ul> <p>(FI Stand: Januar 2020)</p>
<p>Azathioprin L04AX01 Imurek®/Generika</p>	<p>Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</p>
<p>Cladribin L01BB04 MAVENCLAD</p>	<p>MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera®</p>	<p>Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde). (FI Stand: Januar 2020)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Fingolimod L04AA27 Gilenya®</p>	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</li> </ul> <p>(FI Stand: Dezember 2019)</p>
<p>Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ</p>	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS. (FI Stand: September 2019)</p>
<p>Mitoxantron L01DB07 Ralenova®</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (FI Stand: Oktober 2018)</p>
<p>Natalizumab L04AA23 TYSABRI®</p>	<p>TYSABRI wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</li> <li>- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. (FI Stand: Oktober 2019)</li> </ul>
<p>Ocrelizumab L04AA36 Ocrevus®</p>	<p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener 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 (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: Dezember 2019)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO®	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde. (FI Stand: Oktober 2019)
Siponimod L04AA42 Mayzent®	Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-023 (Ozanimod)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. März 2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	13
3.3 Systematische Reviews.....	29
3.4 Leitlinien.....	59
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	67
Referenzen .....	69
Anhang .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
ARR	Annualised relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Twice daily
CDP	confirmed disability progression
CIS	clinically isolated syndrome
Col	Conflict of interest
DAE	discontinuations due to adverse events
DIC	disability improvement confirmed
DMD	Disease modifying drug
DMF	dimethyl fumarate
DMT	Disease modifying therapy
DPC	disability progression confirmed
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOD	every other day
FGD	Fingolimod
GA	Glatiramer Acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HA	highly active
HD	High Dose
HDA	high disease activity
HR	Hazard Ratio
HRA+DAT	high disease activity
IFN- $\beta$	Beta-Interferone
IM	Intramuscular
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	indirect treatment comparison
JCV	John Cunningham virus
KI	Konfidenzintervall
LD	Low Dose
LoE	Level of Evidence
mcg	Mikrogramm
MRI	magnetic resonance imaging
MS	Multiple Sclerosis
n.s.	Nicht signifikant

NEDA	no evidence of disability progression
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkm-metaanalyse
NZT	Natalizumab
OR	Odds Ratio
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
PRMS	progressive relapsing MS
RES	Rapidly evolving severe
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS)
RTI	Respiratory tract infection
SAE	Serious AE
SC	Subcutaneous
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	sub-optimal therapy
SP	Secondary Progressive
SPMS	secondary progressive MS
TIW	three times a week
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Hochaktive schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und rasch fortschreitende schwere schubförmig-remittierend verlaufende MS.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Multipler Sklerose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 898 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 30 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### G-BA, 2008 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008

#### Fazit

- Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschluss-kriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
- Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS  $\geq 1,0$  oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
- Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
- Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
- Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.
- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.

- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium-gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.
- Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.
- *Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise*
- Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

---

#### **G-BA, 2012 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin

#### **Anwendungsgebiet**

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt

---

#### **G-BA, 2014 [11].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid

#### **Anwendungsgebiet**

**Teriflunomid** (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

#### **Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN- $\beta$ ) 1a oder IFN- $\beta$  1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat

#### **Anwendungsgebiet**

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

#### **Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod

### **Anwendungsgebiet**

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- a) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Oder

- b) Patienten mit rasch fortschreitender schwer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

### **Vergleichstherapie**

- a) Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN- $\beta$ ) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie
- b) Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016

#### **Fazit**

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

---

## **G-BA, 2019 [10].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)

### **Anwendungsgebiet**

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:

A1) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

oder

A2) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

A1) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

A2) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

B1) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

- A1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- A2) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- B1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- B2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2018 [9].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin

#### **Anwendungsgebiet**

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde

#### **Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben
  - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
  - 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)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2018 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab

#### **Anwendungsgebiet**

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener 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

### **Vergleichstherapie**

a) 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

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

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

- 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)

c) 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:

- Best-Supportive-Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a) Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**La Mantia L et al., 2016 [14].**

Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

*Update vom Cochrane Review 'Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis' (first published in the Cochrane Library 2014, Issue 7)*

### **Fragestellung**

To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of people with relapsing-remitting (RR) MS.

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit RRMS

#### Intervention:

- IFNs-beta (IFN-beta 1a (Rebif®, Avonex®) or IFN-beta 1b (Betaferon®, Betaseron®, Extavia®))

#### Komparator:

- GA

#### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants who experienced at least one relapse at 12 to 24 months and at the end of follow-up; number of participants whose condition worsened during the study; Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (AEs)
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Frequency of relapse, Time to first relapse after the start of the study, Percentage of participants free of disease activity

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 8. August 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=2904)

#### Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared the effects of GA versus IFN-beta 1b (Cadavid 2009a; O'Connor 2009a)
- 4 Studien: compared GA versus IFN-beta 1a (Calabrese 2012; Lublin 2013a; Mikol 2008; NCT01058005), with two comparing GA versus IFN-beta 1a 44 mcg SC (Mikol 2008;

NCT01058005), one GA versus IFN-beta 1a 30 mcg IM (Lublin 2013a), one GA versus both IFN-beta 1a 44 mcg SC and IFN-beta 1a 30mcg IM(Calabrese 2012), and one comparing GA versus IFN-beta 1a 44mcg SCand natalizumab (NCT01058005)

- The RCTs included in the review were homogeneous in terms of included populations, treatment schedules and outcome measures. All studies included only participants with active RRMS (prestudy relapse frequency ranging from 0.97 to 1.9) and low disability (EDSS 1.9 to 2.35).
- A total of 2904 participants were randomly assigned to IFNs (n=1704) and GA (n=1200).

#### Qualität der Studien:

- The risk of bias was variable across studies: incomplete outcome data was the main biased dimension (high risk of bias in all studies) because of high levels of dropout and missing data, followed by lack of blinding of participants and investigators and by selective outcome reporting (high risk of bias in three and two studies, respectively).
- All studies were at high risk for attrition bias.
- The quality of evidence for primary outcomes was judged as moderate for clinical end points, but for safety and some MRI outcomes (number of active T2 lesions), quality was judged as low.

#### Studienergebnisse:

##### **Number of participants who experienced at least one relapse at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up**

- no significant differences in effect at 24 months (RR 1.04, 95% CI 0.87 to 1.24; 3 Studien [2184 Patienten]) and at 36 months (RR 1.27, 95% CI 0.92 to 1.75; 1 Studie [509 Patienten]).

##### **Number of participants with confirmed worsening at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up**

- no significant differences were found when confirmed progression was analysed at 24 months (RR 1.11, 95% CI 0.91 to 1.35; 3 Studien [2169 Patienten]) or at 36 months (RR 0.87, 95% CI 0.63 to 1.20; 1 Studie [487 Patienten])

##### **Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events**

- no significant differences were found between the two treatment groups (RR 0.95, 95% CI 0.64 to 1.40; 4 Studien [2685 Patienten]).
- Similar results were found when SAEs were considered (RR 0.99, 95% CI 0.63 to 1.56; 4 Studien [2685 Patienten]).

##### **Frequency of relapse**

- The rate ratio (1.06, 95% CI 0.95 to 1.18; 4 Studien) showed no difference between the two groups.
- At 36 months, data were provided by one study (Lublin 2013a); the rate ratio (1.40, 95% CI 1.13 to 1.74) was significantly higher in the IFN group (P value 0.002), favouring GA

##### **Time to first relapse**

- No differences were found (HR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.16) without heterogeneity among studies

### Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes

- Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes analysis showed that effects on new or enlarging T2- or new contrast-enhancing T1 lesions at 24 months were similar (mean difference (MD) -0.15, 95% CI -0.68 to 0.39, and MD -0.14, 95% CI -0.30 to 0.02, respectively). However, the reduction in T2- and T1-weighted lesion volume was significantly greater in the groups given IFNs than in the GA groups (MD -0.58, 95% CI -0.99 to -0.18, P value 0.004, and MD -0.20, 95% CI -0.33 to -0.07, P value 0.003, respectively).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The effects of IFNs-beta and GA in the treatment of people with RRMS, including clinical (e.g. people with relapse, risk to progression) and MRI (Gd-enhancing lesions) measures, seem to be similar or to show only small differences. When MRI lesion load accrual is considered, the effect of the two treatments differs, in that IFNs-beta were found to limit the increase in lesion burden as compared with GA. Evidence was insufficient for a comparison of the effects of the two treatments on patient-reported outcomes, such as quality of life measures.

---

### La Mantia L et al., 2016 [15].

Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

#### Fragestellung

To assess the safety and benefit of fingolimod versus placebo, or other disease-modifying drugs (DMDs), in reducing disease activity in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

#### Methodik

##### Population:

- Patienten mit RRMS

##### Intervention:

- Fingolimod

##### Komparator:

- Placebo oder DMDs

##### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 15 Februar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5152)

Charakteristika der Population:

- 4 Studien: compared fingolimod to placebo (Calabresi 2014; Kappos 2006; Kappos 2010; Saida 2012),
- 1 Studie: compared fingolimod to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010),
- 1 Studie compared fingolimod to other DMDs (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate)

Qualität der Studien:

- We downgraded the quality of the evidence for all included outcomes at 24 months due to significant differences in reasons of incomplete outcome data between fingolimod 0.5mg and placebo groups. We further downgraded the quality of evidence for disability worsening, withdrawals due to adverse events, and MRI gadolinium-enhancing lesions due to insufficient information size and wide confidence intervals. We further downgraded the quality of evidence for withdrawals due to inconsistency.
- Overall we gave a GRADE rating of moderate for relapses, low for disability progression, very low for withdrawals due to adverse events, and low for MRI gadolinium-enhancing lesions .

Studienergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs intramuscular interferon beta-1a or other DMDs:

**Number of participants relapse-free at six,12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up**

- Data from one trial were available to evaluate the primary outcomes during the first 12 months of treatment with fingolimod 0.5 mg compared to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010).
- The overall results (RR 1.18, 95% CI 1.09 to 1.27; moderate quality evidence) indicated a slight advantage for fingolimod 0.5 mg in favouring freedom from relapse
- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.15, 95% CI 1.06 to 1.24)

**Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up**

- The results indicated no difference in favouring freedom from disability worsening at 12 months between fingolimod 0.5mg and intramuscular interferon beta-1a (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06; low quality evidence)

- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.01, 95% CI 0.98 to 1.05)

#### **Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events**

- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.51, 95% CI 0.81 to 2.80; moderate quality evidence)
- Significant risk was found when used at 1.25 mg (RR 2.69, 95% CI 1.54 to 4.72)
- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to serious adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.21, 95% CI 0.72 to 2.02), and significantly higher for fingolimod 1.25 mg (RR 1.85, 95% CI 1.15 to 2.96)

#### **Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up**

- The annualised relapse rate was evaluated by one trial at 12 months (Cohen 2010). A significant benefit for fingolimod 0.5 mg (RR 0.48, 95% CI 0.34 to 0.70) and fingolimod 1.25 mg (RR 0.61, 95% CI 0.47 to 0.78) doses compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

#### **Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.**

- The number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at 12 months was evaluated by the same trial (Cohen 2010); a slight advantage for fingolimod 0.5 mg (RR 1.12, 95% CI 1.05 to 1.19) and fingolimod 1.25 mg (RR 1.13, 95% CI 1.06 to 1.20) compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The direct comparison with other approved first-line DMDs, in particular intramuscular interferon beta-1a, indicates a higher benefit of fingolimod in terms of relapse prevention, but a significant risk of discontinuation in the first months of treatment. A higher incidence of adverse events was found, suggesting lower tolerability for fingolimod versus interferon beta-1a, requiring careful monitoring over time.

However, the data were inadequate, for the low number of head-to-head RCTs and types of comparisons, with short follow-up duration.

#### *Kommentare zum Review*

- Berichtet wurden ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien

---

#### **He D et al., 2016 [12].**

Teriflunomide for multiple sclerosis

#### **Fragestellung**

To assess the absolute and comparative effectiveness and safety of teriflunomide as monotherapy or combination therapy versus placebo or other disease-modifying drugs

(DMDs) (interferon beta (IFN), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab) for modifying the disease course in people with MS.

## **Methodik**

### Population:

- Patienten mit MS

### Intervention:

- Teriflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie

### Komparator:

- Placebo oder DMDs

### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of participants with at least one relapse at one year or two years; The proportion of participants with disability progression as assessed by the EDSS; The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.
- Sekundäre Endpkt.: u.a. The annualized relapse rate at one year or two years; The number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; Mean change in HRQoL

### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3231)

### Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day versus placebo for 2257 adults with relapsing forms of MS (Confavreux 2014; O'Connor 2011)
- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day with add-on IFN versus placebo in 650 people with relapsing MS (Freedman 2012; NCT01252355)
- 1 Studie: teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS (Vermersch 2014)

### Qualität der Studien:

- All studies had a high risk of detection bias for relapse assessment and a high risk of bias due to conflicts of interest. Among them, three studies also had a high risk of attrition bias due to a high dropout rate and two studies had an unclear risk of attrition bias. Generally, the higher the ratio of participants with missing data to participants with events, the greater

potential there is for bias, especially for the high frequency of events. The potential impact of missing continuous outcomes increases with the proportion of participants with missing data. In addition, the studies of combination therapy with IFN and the study with IFN-1a as controls also had a high risk of performance bias and a lack of power due to the limited sample. The evidence in this review was mainly derived from the two large-scale RCTs, in which the high risk of bias lead to low quality evidence for the results of relapse. The results of disability progression were also subjected to a serious indirectness of evidence because disability progression was confirmed in less than six months in both studies. The evidence for disability progression was very low.

#### Studienergebnisse:

##### **proportion of participants with at least one relapse at one year or two years**

- When administrated as monotherapy for 48 weeks to 115 weeks in Vermersch 2014, low dose of teriflunomide was inferior to IFN-1a on the proportion of participants with at least one relapse (RR 2.74, 95% CI 1.66 to 4.53, P value < 0.0001; 213 participants), but there was no difference in reducing the number of participants with at least one relapse for high dose of teriflunomide (RR 1.52, 95% CI 0.87 to 2.67, P value = 0.14; 215 participants).

##### **The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.**

- Vermersch 2014 reported the safety of teriflunomide as monotherapy after the core treatment period of 48 weeks to 115 weeks. Compared to IFN<sub>-1a</sub>, there was no difference for both doses of teriflunomide in the incidence of AEs (low dose: RR 0.97, 95% CI 0.92 to 1.04, P value = 0.43; 211 participants; high dose: RR 0.97, 95% CI 0.90 to 1.03, P value = 0.29; 211 participants) or SAEs (low dose: RR 1.57, 95% CI 0.64 to 3.84, P value = 0.32; high dose: RR 0.79, 95% CI 0.27 to 2.26, P value = 0.66).
- However, the incidence of AEs leading to discontinuation in the IFN group was higher than those in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.38, 95% CI 0.18 to 0.78, P value = 0.008; high dose: RR 0.50, 95% CI 0.26 to 0.96, P value = 0.04).
- The most commonly reported AEs (10% or greater) in either teriflunomide group were nasopharyngitis, headache, paraesthesia, diarrhoea, hair thinning, back pain and elevated ALT levels. Among these AEs, the incidence of diarrhoea in both teriflunomide groups was higher than that in the IFN<sub>-1a</sub> group (low dose: RR 2.87, 95% CI 1.36 to 6.07, P value = 0.006; high dose: RR 2.64, 95% CI 1.24 to 5.63, P value = 0.01). Compared to IFN<sub>-1a</sub>, hair thinning was more common with high-dose teriflunomide rather than low-dose teriflunomide (RR 20.20, 95% CI 2.77 to 147.14, P value = 0.003).
- However, elevated ALT levels occurred with a lower frequency in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.36, 95% CI 0.19 to 0.65, P value = 0.0009; high dose: RR 0.33, 95%CI 0.17 to 0.61, P value = 0.0005). In addition, influenza-like illness was reported more frequently with IFN<sub>-1a</sub> than with teriflunomide (low dose: RR 0.07, 95% CI 0.03 to 0.18, P value < 0.00001; high dose: RR 0.05, 95% CI 0.02 to 0.16, P value < 0.00001). There was a similar incidence of other AEs between the IFN-1a group and teriflunomide groups.

##### **Annualized relapse rate**

- Vermersch 2014 reported the data of annualized relapse rate after the treatment period of 48 weeks to 115 weeks (low dose: annualized relapse rate 0.41, 95% CI 0.27 to 0.64; 109 participants; high dose: annualized relapse rate 0.26, 95%CI 0.15 to 0.44; 111 participants;

IFN-1a: annualized relapse rate 0.22, 95% CI 0.11 to 0.42; 104 participants). However, we could not calculate the total number of relapses and the standard error due to the variable duration of follow-up, consequently we could not calculate the rate ratio. However, the authors reported the RR on annualized relapse rate, showing that low-dose teriflunomide was inferior to IFN-1a on annualized relapse rate (RR 1.90, 95% CI 1.05 to 3.43, P value = 0.03; 213 participants), but there was no difference in reducing annualized relapse rate for high-dose teriflunomide (RR 1.20, 95%CI 0.62 to 2.30, P value = 0.59; 215 participants).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduces both the number of participants with at least one relapse and the annualized relapse rate over one year or two years of treatment in comparison with placebo. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit teriflunomide as monotherapy versus IFN-1a or as combination therapy with IFN. The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect. New studies of high quality and longer follow-up are needed to evaluate the comparative benefit of teriflunomide on these outcomes and the safety in comparison with other DMTs.

### *Kommentare zum Review*

- Autoren haben eine Metaanalyse gemacht, da: high risk of bias and clinical diversities of the included studies
- Berichtet wird nur die vergleichende Studie von (Vermersch 2014): teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS
- In der Studie finden sich keine Angaben zur Lebensqualität

---

### **Riera R et al., 2016 [23].**

Alemtuzumab for multiple sclerosis.

Siehe auch: Zhang J et al., 2017 [30].

### **Fragestellung**

To assess the safety and effectiveness of alemtuzumab used alone or associated with other treatments to decrease disease activity in patients with any form of MS.

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit MS

#### Intervention:

- Alemtuzumab als Mono- oder Kombinationstherapie

#### Komparator:

- Placebo, any other active drug therapy (i.e. corticosteroids, plasmapheresis, beta interferons, glatiramer acetate, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide or dimethyl fumarate).

#### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Relapse-free survival; Sustained disease progression-free survival; Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events
- Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Number of participants free of clinical disease activity; Quality of life

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. April 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=1713)

#### Charakteristika der Population:

- Alle Studien vergleichen Alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a
- Participants were treatment-naive in the CARE-MS I and CAMMS223 studies. The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months.

#### Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was low since in all of them we categorised at least one of the main domains (generation of allocation sequence, allocation concealment and blinding) as having a high risk of bias.

#### Studienergebnisse

##### **Relapse-free survival**

- Alemtuzumab was associated with better relapse-free survival at 24-month follow-up (hazard ratio (HR) 0.50, 95%confidence interval (CI) 0.41 to 0.60; 1248 participants; two studies; moderate quality evidence, I<sup>2</sup> = 0%)
- Only one study assessed this outcome at 36 months (CAMMS223). This study showed a higher number of participants who relapsed with interferon than with alemtuzumab (45 versus 24; HR 0.31, 95% CI 0.18 to 0.52).

##### **Sustained disease progression-free survival**

- Alemtuzumab was associated with a lower number of participants with sustained disease progression-free survival at both 24-month (HR 0.62, 95% CI 0.44 to 0.87; 1191 participants; two studies; I<sup>2</sup> = 0%) and 36-month follow-up (HR 0.25, 95% CI 0.11 to 0.57; 223 participants; one study)
- For naive participants there was no difference between the interventions.

#### **Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events**

- Alemtuzumab was associated with a higher proportion of participants with at least one adverse event after 24 months (risk ratio (RR) 1.04, 95% CI 1.01 to 1.06; 1248 participants; two studies; I<sup>2</sup> = 0%; moderate quality evidence), but not at 36 months (RR 1.00, 95% CI 0.98 to 1.02; 224 participants; one study)

#### **Number of participants free of clinical disease activity**

- None of the included studies assessed this outcome.

#### **Quality of life**

- None of the included studies assessed this outcome.

#### **Change in disability as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

- Alemtuzumab was associated with a significant improvement in EDSS scores after 36 months (mean difference (MD) -0.70, 95% CI -1.04 to -0.36; 223 participants; one study) (CAMMS223).
- At 24months, considering both treatment-naive patients and previously treated patients (who failed after interferon beta or glatiramer treatment), there were no differences in EDSS scores (MD -0.20, 95% CI -0.60 to 0.20; 1199 participants; two studies; I<sup>2</sup> = 88%) (Analysis 1.4). However, when only previously treated patients were assessed, alemtuzumab was associated with better results (MD -0.41, 95% CI -0.62 to -0.20; one study; 628 participants) (CARE-MS II).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In patients with relapsing-remitting MS, alemtuzumab 12 mg was better than subcutaneous interferon beta-1a for the following outcomes assessed at 24 months: relapse-free survival, sustained disease progression-free survival, number of participants with at least one adverse event and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI. The quality of the evidence for these results was low to moderate.

Alemtuzumab 24 mg seemed to be better than subcutaneous interferon beta-1a for relapse-free survival and sustained disease progression-free survival, at 36 months.

More randomised clinical trials are needed to evaluate the effects of alemtuzumab on other forms of MS and compared with other therapeutic options. These new studies should assess additional relevant outcomes such as the rate of participants free of clinical disease activity, quality of life, fatigue and adverse events (individual rates, serious adverse events and long-term adverse events). Moreover, these new studies should evaluate other doses and durations of alemtuzumab course.

---

#### **Tramacere I et al., 2015 [26].**

Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis

## **Fragestellung**

To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS and to provide a ranking of these treatments according to their benefit and acceptability, defined as the proportion of participants who withdrew due to any adverse event.

## **Methodik**

### Population:

- Patienten mit RRMS

### Intervention:

- immunomodulators or immunosuppressants

### Komparator:

- placebo or to another active agent

### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: proportion of participants who experienced new relapses over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study; proportion of participants who experienced disability worsening over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study; treatment discontinuation due to adverse events
- Sekundäre Endpkt.: serious adverse events (SAEs).

### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2014

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### Netzwerk-Metaanalyse

- We provided estimates from the network meta-analysis based on the methodology developed from the GRADE Working Group (GRADE Working Group 2004, Salanti 2014).

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 39 RCTs (n=25.113)

### Charakteristika der Population:

- Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies.

### Qualität der Studien:

- we judged three out of 39 (8%) trials at low risk of bias, we judged 16 (41%) at moderate risk of bias, and we judged 20 (51%) at high risk of bias

## Studienergebnisse:

### **Relapses over 12 months**

- Relapses over 12 months were provided in 29 studies involving 17,897 participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (71.3% of the participants in this review)
- Nineteen studies of 12 treatments involving 12,100 participants were placebo-controlled trials, nine studies of 12 treatments involving 4367 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and one study involving 1430 participants had both a placebo and two active treatment arms. Five of 15 treatments (33%) were compared to placebo only.
- Alemtuzumab was the best drug (risk ratio (RR) versus placebo 0.40, 95% confidence interval (CI) 0.31 to 0.51; SUCRA = 97%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.40, 95%CI 0.20 to 0.76; SUCRA = 93%; low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95%CI 0.43 to 0.73; SUCRA = 85%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.63, 95% CI 0.53 to 0.74; SUCRA = 80%; low quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.01, which we considered low heterogeneity.

### **Relapses over 24 months**

- Relapses over 24 months were provided in 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Fifteen studies of 12 treatments involving 8562 participants were placebo-controlled trials, nine studies of seven treatments involving 5477 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and two studies involving 2761 participants had both a placebo and two active treatment arms each. Five of 14 treatments (36%) were compared to placebo only.
- Alemtuzumab was the best drug (RR versus placebo 0.46, 95% CI 0.38 to 0.55; SUCRA = 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA = 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA = 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81; SUCRA = 71%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0036, which we considered low heterogeneity.

### **Disability worsening over 24 months**

- 24 months was available from 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Mitoxantrone was the best drug (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA = 96%; low quality evidence), followed by alemtuzumab (RR versus placebo 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA = 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR versus placebo 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA = 74%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0081, which we considered low heterogeneity.

### **Relapses and disability worsening over 36 months**

- Relapses and disability worsening over 36 months were available from two studies only: one on glatiramer acetate versus interferon beta-1a (Avonex), with a RR of 0.71 (95% CI 0.57 to 0.88) for relapses, and a RR of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.10) for disability worsening (CombiRx 2013); one on alemtuzumab versus interferon beta-1a (Rebif), with a RR of 0.48

(95% CI 0.33 to 0.68) for relapses, and a RR of 0.42 (95% CI 0.30 to 0.57) for disability worsening (CAMMS223 2008). We judged both studies at high risk of bias

#### **Treatment discontinuation due to adverse events over 12 and 24 month**

- Acceptability over 12 months was reported in 13 studies on 10 treatments involving 8105 participants: nine studies of seven treatments involving 5718 participants were placebo-controlled trials, and four studies of six treatments involving 2387 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments.
- Four of 10 treatments (40%) were compared to placebo only. The majority of direct comparisons between active treatments were not assessed in any trial (Figure 4). The network geometry for acceptability over 24 months was as for relapses and disability worsening over 24 months
- Over 12 months, compared to placebo, several treatments had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event, such as teriflunomide (RR versus placebo 2.24, 95% CI 1.50 to 3.34), peg-interferon beta (RR versus placebo 2.80, 95% CI 1.39 to 5.64), interferon beta-1a (Avonex) (RR versus placebo 4.36, 95% CI 1.98 to 9.60), interferon beta-1a (Rebif) (RR versus placebo 4.83, 95% CI 2.59 to 9.00), and fingolimod (RR versus placebo 8.26, 95% CI 3.25 to 20.97).
- Over 24 months, the network-meta-analysis showed that, compared to placebo, only fingolimod had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event (RR versus placebo 1.69, 95% CI 1.32 to 2.17). The heterogeneity for these networks overall was  $< 0.0001$ , which we considered low heterogeneity.

#### **Serious adverse events (SAEs)**

- inconsistency in most comparisons.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Conservative interpretation of these results is warranted, since most of the included treatments have been evaluated in few trials. The GRADE approach recommends providing implications for practice based on moderate to high quality evidence. Our review shows that alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are the best choices for preventing clinical relapses in people with RRMS, but this evidence is limited to the first 24 months of follow-up. For the prevention of disability worsening in the short term (24 months), only natalizumab shows a beneficial effect on the basis of moderate quality evidence (all of the other estimates were based on low to very low quality evidence).

Currently, therefore, insufficient evidence is available to evaluate treatments for the prevention of irreversible disability worsening. There are two additional major concerns that have to be considered. First, the benefit of all of these treatments beyond two years is uncertain and this is a relevant issue for a disease with a duration of 30 to 40 years. Second, short-term trials provide scanty and poorly reported safety data and do not provide useful evidence in order to obtain a reliable risk profile of treatments. In order to provide longterm information on the safety of the treatments included in this review, it will be necessary also to evaluate non-randomised studies and post-marketing reports released from the regulatory agencies. Finally, more than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.

There are three needs that the research agenda should address. First, randomised trials of direct comparisons between active agents would be useful, avoiding further placebo-controlled studies. Second, follow-up of the original trial cohorts should be mandatory.

Third, more studies are needed to assess the medium and long-term benefit and safety of immunotherapies and the comparative safety of different agents.

---

**Xu Z et al., 2016 [29].**

Dimethyl fumarate for multiple sclerosis

**Fragestellung**

To assess the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease modifying drugs (interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS.

**Methodik**

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Dimethyl fumarate als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years; The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years; The proportion of patients with at least one adverse event (AE), the proportion of patients with at least one SAE; proportion of patients who discontinued the study drug because of AEs
- Sekundäre Endpkt.: The ARR at one year or two years, defined as the mean number of confirmed relapses per patient; The number (rate) of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; The number (rate) of new or enlarging T2-weighted hyperintense lesions at one year or two years

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 4. Juni 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=2667)

Charakteristika der Population:

- patients were randomly assigned to high-dose dimethyl fumarate (761), low-dose dimethyl fumarate (773), placebo (773) and glatiramer acetate (360)

- Both studies aimed to evaluate the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy

#### Qualität der Studien:

We included two RCTs in this review, involving 2667 adult patients with RRMS to mainly evaluate the benefit and safety of two dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo. Overall, there were no obvious clinical and methodological heterogeneities between the studies. Both studies had a high attrition bias, resulting in moderate-quality evidence for most primary outcomes. The results of disability worsening were additionally subjected to a serious indirectness of evidence because disability worsening was confirmed in less than six months in both studies. All these factors contributed to a low quality of the evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor.

#### Studienergebnisse

##### **The proportion of patients with at least one relapse at two years of follow-up**

- Compared to placebo, the pooled risk ratio (RR) with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.57 (95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66,  $P < 0.00001$ ; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.64 (95% CI 0.54 to 0.77,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the number of patients with relapse for high dosage of dimethyl fumarate (RR = 0.75, 95% CI 0.59 to 0.96,  $P = 0.02$ ); but no difference for low dosage (RR = 0.91, 95%CI 0.72 to 1.13,  $P = 0.38$ ). Taking the effect of dropouts into consideration, there was no difference in the likely-case scenario analysis (RR = 0.91, 95% CI 0.78 to 1.07,  $P = 0.26$  and RR = 1.01, 95% CI 0.87 to 1.17,  $P = 0.94$ , respectively).

##### **The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at two years of follow-up**

- Disability worsening was confirmed at least 12 weeks (less than six months) in both studies. Based on such data, the risk of disability worsening in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was 15.77% and 14.58% respectively, which were lower than that in participants receiving placebo (22.31%), the RD was 6.54% and 7.73% respectively.
- Compared to placebo, the pooled RR with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.70 (95% CI 0.57 to 0.87,  $P = 0.0009$ ; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81,  $P = 0.0001$ ; two studies 1539 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was no significant difference in reducing the number of patients with disability worsening for both dosages of dimethyl fumarate (high dosage: RR = 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17,  $P = 0.27$ ; low dosage: RR = 0.82, 95%CI 0.57 to 1.17,  $P = 0.27$ ).

##### **The number of patients with at least one adverse event (AE) at two years of follow-up**

- Overall, compared with placebo group, the pooled results showed that the incidence of AEs excluding relapses was significantly increased by both dosages of dimethyl fumarate administration (high dosage: RR = 1.38, 95%CI 1.27 to 1.51,  $P < 0.00001$ ; two studies

1531 participants; low dosage: RR = 1.37, 95% CI 1.25 to 1.49,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants

- The most common AEs included flushing (high dosage: RR = 6.57, 95%CI 4.62 to 9.35,  $P < 0.00001$ ; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 8.01, 95% CI 5.66 to 11.34,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants; upper abdominal pain (RR = 1.91, 95% CI 1.35 to 2.69,  $P = 0.0003$ ; two studies 1531 participants and RR = 1.69, 95% CI 1.19 to 2.41,  $P = 0.004$ ; two studies 1540 participants, respectively); nausea (RR= 1.59, 95% CI 1.19 to 2.12,  $P = 0.002$ ); two studies 1531 participants and RR= 1.39, 95% CI 1.03 to 1.87,  $P = 0.03$ ; two studies 1540 participants (respectively); diarrhoea (RR = 1.55, 95% CI 1.20 to 2.01,  $P = 0.0008$ ); two studies 1531 participants and RR = 1.31, 95% CI 0.91 to 1.87,  $P = 0.14$ ; two studies 1540 participants, respectively); and proteinuria (RR = 1.46, 95% CI 1.06 to 2.00,  $P = 0.02$ ; two studies 1531 participants and RR = 1.14, 95% CI 0.81 to 1.59,  $P = 0.45$ ; two studies 1540 participants (respectively).

#### **The number of patients with at least one SAE at two years of follow-up**

- The pooled risk of SAEs excluding relapses both in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was not higher than that in participants receiving placebo (RR = 1.07, 95% CI 0.75 to 1.53,  $P = 0.71$ ; two studies 1531 participants and RR = 1.05, 95% CI 0.63 to 1.74,  $P = 0.87$ ; two studies 1540 participants, respectively).

#### **The number of patients who discontinued study drug because of AEs at two years of follow-up**

- There was a significant difference in the number of patients who discontinued study drug because of AEs excluding relapses between participants receiving dimethyl fumarate and participants receiving placebo (high dosage: RR = 2.16 (95% CI 1.54 to 3.03,  $P < 0.00001$ ); two studies 1531 participants; low dosage: RR = 2.18 (95% CI 1.56 to 3.06,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants
- Overall, the incidences of study drug discontinuation due to adverse effects both in highdose group and low-dose group, such as diarrhoea (1.97% and 0.91%, respectively), flushing (1.58% and 3.12%, respectively), nausea (1.58% and 0.78%, respectively) and upper abdominal pain (1.32% and 0.78%, respectively) were low.

#### **The ARR at two years of follow-up**

- Compared to placebo, the pooled results showed both dosages of dimethyl fumarate significantly reduced the ARR at two years of follow-up (high dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.45 to 0.59,  $P < 0.00001$ ; two studies 1532 participants; low dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.44 to 0.59,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants).
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the ARR for both dosages (high dosage: rate ratio = 0.69, 95% CI 0.56 to 0.86,  $P = 0.0007$ ; low dosage: rate ratio = 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94,  $P = 0.01$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both on the number of patients with a relapse and the annualised relapse rate over two years of treatment. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes.

The common adverse effects (AEs) such as flushing and gastrointestinal events (e.g. diarrhoea, nausea, and upper abdominal pain) are mild-to-moderate for most of patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon AEs but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Tsivgoulis G et al., 2016 [27].**

The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials.

#### **Fragestellung**

to compare the relative efficacy of Natalizumab and Fingolimod in RRMS patients by estimating an indirect effect using available randomized placebo-control trials and by estimating an effect from observational studies on the reported efficacy outcomes.

#### **Methodik**

##### Population:

- RRMS patients

##### Intervention/Komparator:

- RCT treatment arms with any of the two drugs (Natalizumab or Fingolimod) versus the corresponding placebo arms, and meta-analysis patients receiving Natalizumab versus those receiving Fingolimod in the included observational studies.

##### Endpunkte:

- ARR, percentage of patients with disability progression, percentage of patients who were free of relapses and percentage of patients with no evidence of disability progression (NEDA) during the study period

##### Recherche/Suchzeitraum:

- EDLINE, SCOPUS and the CENTRAL Register of Controlled Trials databases on April 16th, 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

**Table 1. Baseline characteristics of patients in the included Randomized Clinical Trials.**

	Natalizumab	Fingolimod	p-value
RCTs	AFFIRM [16]	FREEDOMS I [17], FREEDOMS II [18]	
Patients (n)	627	783	
Age (years±SD)	35.6±8.5	38.5±8.6	<0.001
Males (n, %)	178 (28%)	212 (27%)	0.675
Disease duration (median, years)	5.0	N/A	N/A
History of previous DMT	N/A*	43.2%	-
Relapses in previous year (mean±SD)	1.53±0.91	1.46±0.84	0.134
Baseline EDSS (mean±SD)	2.3±1.2	2.3±1.3	1.0
Gd+ lesions (mean±SD)	2.2±4.7	1.4±4.2	<0.001
≥9 T2-MRI lesions	597 (95%)	N/A	N/A

n: number, SD: standard deviation, DMT: disease modifying treatment, Gd+: gadolinium enhancing, N/A: not available

\*patients receiving treatment with cyclophosphamide or mitoxantrone within the previous year, or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, or intravenous immune globulin within the previous 6 months or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, or both for more than six months were excluded.

### Qualität der Studien:

- K.A.

### Studienergebnisse:

Overall analysis and indirect estimates in randomized clinical trials

- Natalizumab was found to be associated with a greater reduction in the 2-year ARR compared to placebo (SMD: -0.62; 95% CI: from -0.76 to -0.48 and OR:0.32; 95%CI: from 0.25 to 0.41) than the ARR reduction of Fingolimod in 2 years compared to placebo (SMD: -0.38, 95% CI: from -0.48 to -0.28 and OR:0.50 95%CI: from 0.42 to 0.60)
- However, the percentage of patients with no relapse at 2 years was not found to be significantly different among the RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod (OR for Natalizumab: 3.04, 95% CI: from 2.29 to 4.03 vs OR for Fingolimod: 2.54, 95% CI: from 2.05 to 3.17, p-value for subgroup differences:0.33; ORindirect:1.20, 95% CI: from 0.84 to 1.71).
- Similarly, the percentage of patients with disability progression at 2 years did not differ between RRMS patients treated with Natalizumab and Fingolimod (OR for Natalizumab: 0.51, 95% CI: from 0.37 to 0.70 vs OR for Fingolimod: 0.67, 95% CI: from 0.48 to 0.94, p-value for subgroup differences: 0.23, Fig C in S1 File; ORindirect: 0.76, 95% CI: from 0.48 to 1.21).
- Finally, a significantly higher percentage of RRMS with NEDA at 2-years was found in patients randomized to receive Natalizumab than those randomized to receive Fingolimod in the corresponding RCTs [8,23] (OR for Natalizumab: 7.42, 95%CI: from 4.66 to 11.81 vs OR for Fingolimod: 4.08, 95%CI: from 3.04 to 5.47, p-value for subgroup differences:0.03; ORindirect:1.82, 95% CI: from 1.05 to 3.15).

Overall and subgroup analyses in observational study data

- In the subsequent analysis of all available observational study data no significant difference (p= 0.66) in the 2-year ARR was found among Natalizumab and Fingolimod (SMD:-0.05, 95% CI: from -0.26 to 0.16; and OR: 0.92; 95%CI: from 0.64 to 1.34;).
- Similarly, no significant difference in the proportion of patients with disability progression was observed between RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod at both 1-year (OR: 1.37, 95% CI: from 0.95 to 1.98, p value = 0.10) and 2-years (OR: 1.08, 95% CI: from 0.77 to 1.52; p-value = 0.36)

- Finally, in another subgroup analysis patients treated with Natalizumab were found to have a significantly higher proportion of relapse-free patients at 2-years patients compared to those treated with Fingolimod (OR: 2.19, 95% CI: from 1.15 to 4.18, p-value = 0.02).
- However, this difference was marginally not significant during the first year (OR: 1.61, 95% CI: from 0.94 to 2.78, p-value = 0.09) and considerable heterogeneity was observed within studies for both the 1st and 2nd year ( $I^2 > 80\%$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Indirect analyses of RCT data and head-to-head comparisons of observational findings indicate that NTZ may be more effective than FGD in terms of disease activity reduction in patients with RRMS. However, head-to-head RCTs are required to independently confirm this preliminary observation.

---

#### **Siddiqui M et al., 2018 [24].**

Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis

#### **Fragestellung**

The aim of this analysis was to assess the comparative efficacy and safety of cladribine tablets versus alternative DMTs in patients with RRMS.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with RRMS, or a patient population with subgroup of  $\geq 80\%$  RRMS patients

##### Intervention:

- cladribine

##### Komparator:

- alternative DMTs

##### Endpunkte:

- efficacy and safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Januar 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using National Institute for Health and Care Excellence (NICE), German Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), and French Haute Autorite de Sante (HAS) checklists, and by study grade (for adequacy of concealment of allocation) and Jadad score (for study quality and study reporting)

##### NMA:

- methods of Dias et al.
- A Bayesian p-value of  $<.05$  was used to determine statistical significance.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 44 Studien

### Qualität der Studien:

- Across included studies, the risk of bias was generally low according to NICE, IQWiG and HAS checklists. Exceptions were the open-label study of IFN beta-1a 44 mcg versus IFN beta-1b49 and studies evaluating alemtuzumab, which were all single-, assessor-blinded and considered at higher risk of bias. Included studies were generally of good quality in terms of reporting, despite a notable absence of reporting on the clinical significance of study findings.

### Studienergebnisse:

#### **Annualized relapse rate**

- In patients with active RRMS, cladribine tablets were associated with a significant 58% reduction in ARR versus placebo ( $p < .05$ ); cladribine tablets were similar or significantly better than other DMT regimens and ranked fourth among DMTs, behind alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab.
- For CDP for 6 months and NEDA, improvements with cladribine tablets were significantly greater than those of placebo ( $p < .05$ ), with no comparator DMT demonstrating significantly better results.
- Similar findings were reported in the HRA+DAT population.
- Overall adverse event risk for cladribine tablets did not differ significantly from that of placebo and most alternative DMTs.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This is the first NMA to consider recently approved treatments for RRMS, cladribine tablets, ocrelizumab and daclizumab. The results of this analysis show that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in both the active RRMS and HRA+DAT populations.

---

#### **Berardi A et al., 2019 [1].**

Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches.

#### **Fragestellung**

A recent network meta-analysis by Siddiqui and colleagues suggested that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other highly efficacious DMTs in both active RRMS and in the HDA subpopulation<sup>19</sup>. However, due to the limited amount of subpopulation data (e.g. in HDA, RES and SOT subpopulations) reported for comparator studies, it was not feasible to conduct a conventional mixed treatment or indirect treatment comparison (ITC) of cladribine tablets across all relevant comparators within these subpopulations. This is due to a lack of specific published comparator data (e.g. ocrelizumab), a lack of a common comparator link (e.g. alemtuzumab) or due to numbers being insufficient

to draw a robust informative comparison (e.g. fingolimod and natalizumab) 20. The difficulty of conducting an ITC is further highlighted in a recent network meta-analysis which, due to paucity of data, was only able to estimate fingolimod versus natalizumab in RES-RRMS and fingolimod versus dimethyl fumarate in HDA-RRMS20. Given the particular importance of early, efficacious interventions in reducing the progression of MS, it is critical to examine alternative methodological approaches to determine the comparative efficacy across a range of DMTs within these subpopulations of RRMS patients4,8.

To this end, a series of meta-regression models with adjustment for baseline risk were fitted to data from the intention to treat cohorts of trials identified in the systematic literature review conducted by Siddiqui and colleagues19. The primary objective of this study was to further estimate the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative DMTs in adult patients with active RRMS, including meta-regression to provide subpopulation-specific estimates of drug effect for all relevant comparators in all populations of interest and with a particular focus on the high-efficacy comparators, namely fingolimod, natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab. The secondary objective was to determine the feasibility of conducting a matching-adjusted indirect comparison (MAIC) employing patient-level data to validate the results from the meta-regression.

[19] Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1361–1371.

[20] Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7:e013430.

## **Methodik**

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [24]

A Bayesian meta-regression analysis was conducted to provide HDA-, RES- and SOT-specific estimates of the relative effect of cladribine tablets compared to all relevant DMT comparators in patients with active RRMS. The focus of the present manuscript is on the key highly efficacious comparators of alemtuzumab, natalizumab, fingolimod and ocrelizumab. This was achieved by running a series of models with adjustment for baseline risk that were fitted to data from the intention to treat cohorts of trials identified in the SLR. The analysis was based on methodology for meta-regression on baseline risk published by the NICE Decision Support Unit (DSU)25. By modeling the effect of baseline risk on treatment effects relative to placebo, the regression model can be used to estimate the effects for any baseline risk characterizing a 1372 A. BERARDI ET AL. subpopulation (e.g. the average baseline risk corresponding to the RES or SOT subpopulations in the CLARITY trial). Baseline risk was defined as the probability of disability progression confirmed at 3 or 6 months (measured at 24 months) or the annualized relapse rate in the placebo arm. The baseline risk in non-placebo-controlled studies was estimated in the network based on the joint distribution of the available placebo-specific effects and estimated differences in relative treatment effects.

## **Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [24]

Qualität der Studien:

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [24]

### Studienergebnisse:

- Confirmed disability progression at 6 months
  - Only studies reporting 6M-CDP at 24 months were included in the analysis. The network for 6M-CDP consisted of 19 studies reporting outcomes for 14 treatments. Overall, 11 of the 19 studies were placebo-controlled trials and were directly informative to the baseline risk adjustment (centered on placebo).
  - The results of the meta-regression analysis showed significant overlap in the credible intervals for the HRs of 6M-CDP, with no therapy statistically dominating in terms of efficacy
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to be more efficacious in the HDA population than fingolimod (HR: 0.77, 95% CrI [0.40; 1.44]), alemtuzumab (HR: 0.92, 95% CrI [0.40; 2.23]) and ocrelizumab (HR: 0.87, 95% CrI [0.36; 2.02]). However, a similar result was not found for the comparison of cladribine tablets and natalizumab (HR: 1.08, 95% CrI [0.53; 2.21])
  - Given the similarity in the baseline risk between the HAD and RES subpopulations, analogous HR estimates versus placebo were obtained in the HDA and RES subpopulations. All interventions in the SOT subpopulation were estimated to be less effective against placebo than in the HDA population due to the negative association of baseline risk on the relative treatment effect.
- Confirmed disability progression at 3 months
  - When studies reporting 3M-CDP at 24 months were included in the analysis, the network consisted of 18 studies reporting outcomes for 15 treatments. Overall, 13 of the 18 studies used in the meta-regression were placebo-controlled trials
  - Similar to 6M-CDP, the results of the meta-regression analysis showed considerable overlap in the credible intervals for the HRs of 3M-CDP; no therapy statistically dominated in terms of efficacy
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to have a similar efficacy profile to natalizumab in the HDA population (HR versus natalizumab of 0.97, 95% CrI [0.58; 1.63]). A similar result was not found for the comparison of cladribine tablets to alemtuzumab (HR: 1.72, 95% CrI [0.66; 4.67]) or ocrelizumab (HR: 1.15, 95% CrI [0.58; 2.24]); cladribine tablets were more efficacious than fingolimod (HR: 0.72, 95% CrI [0.46; 1.12]).
- Annualized relapse rate
  - A total of 41 studies covering 17 different treatments were included in the ARR network. Twenty-five of the 41 studies were placebo-controlled trials and were directly informative to the baseline risk adjustment
  - Cladribine tablets, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod and ocrelizumab were each estimated to reduce the ARR with very high probability, greater than 0.975, when compared to placebo in all subpopulations
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to be more efficacious than fingolimod (rate ratio, RR: 0.89, 95% CrI [0.69; 1.14]), but less efficacious than alemtuzumab (RR: 1.20, 95% CrI [0.89; 1.63]), natalizumab (RR: 1.16, 95% CrI [0.89; 1.53]) and ocrelizumab (RR: 1.06, 95% CrI [0.78; 1.45]).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The results of the analysis showed significant overlap in the credible intervals for the HRs of confirmed disability progression at 3 and 6 months, with no therapy statistically dominating in terms of efficacy. Cladribine tablets were associated with a high probability of being superior to placebo in HDA, RES and SOT subpopulations. Consequently, the results of these meta-regression analyses suggest that cladribine tablets have comparable efficacy to alternative high-efficacy DMTs in active RRMS, specifically in patients diagnosed with HDA, RES or SOT. These findings also support the previous network meta-analysis that suggested cladribine tablets were a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in RRMS patients with high disease activity.

---

### **McCool R et al., 2019 [18].**

Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis.

#### **Fragestellung**

The objective of this study was to conduct a systematic literature review (SLR) and NMA to evaluate the relative efficacy and safety of ocrelizumab compared with all approved DMTs for the treatment of patients with RMS, across seven measures of efficacy and safety.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults. Patients with relapsing forms of MS. Trials of mixed populations more than 75% have a relapsing form of MS

##### Intervention:

- Ocrelizumab (600mg), Interferon  $\beta$ -1a (s.c. [22–44 $\mu$ g] or i.m. [30 $\mu$ g]), Interferon  $\beta$ -1b (250–500 $\mu$ g), Pegylated interferon (125mg), Glatiramer acetate (20mg, 40mg), Natalizumab (300mg), Teriflunomide (7 or 14mg), Fingolimod (0.5mg), Dimethyl fumarate (240mg), Daclizumab (150mg), Alemtuzumab (12mg), Cladribine (3.5 or 5.25mg/kg)

##### Komparator:

- Placebo or DMT

##### Endpunkte:

- Annualized relapse rate/number of relapses, 12-week CDP, 24-week CDP, Proportion relapse free, Serious adverse events, Discontinuations due to adverse events, All cause discontinuation

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were originally searched on 30 October 2014 to identify randomized controlled trials (RCTs) for inclusion in the review and network meta-analyses (NMA). updates performed in November 2016 and July 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

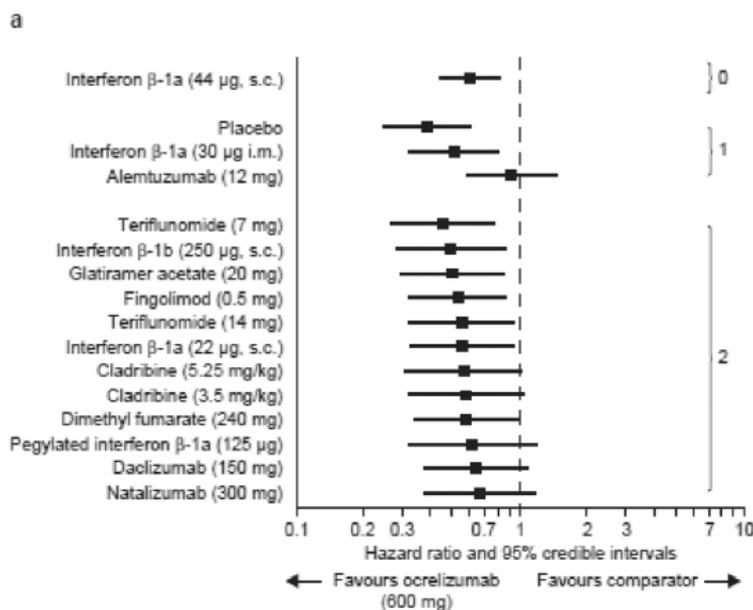
- 33 trials were included

Qualität der Studien:

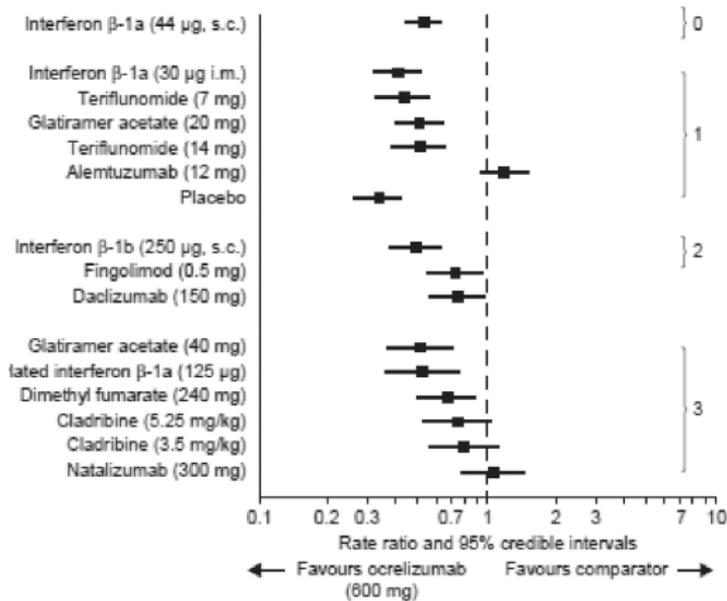
- The risk of bias in the 46 trials assessed was generally acceptable. There was little evidence to suggest that authors measured more outcomes than they reported. There is some risk of bias because some trials were not double-blind and had unexpected drop outs and missing or inappropriate ITT analyses. The risk of bias evaluation was limited by the availability of information for each of the trials.

Studienergebnisse:

- 12-week confirmed disability progression network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the risk of 12-week CDP than 10 other treatments, including placebo



- Annualized relapse rate network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the ARR than 12 other treatments, including placebo



- Serious adverse events network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs showed that there was no evidence of a difference between ocrelizumab and any other treatments in the risk of SAEs
- 24-week CDP
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the risk of 24-week CDP than placebo, interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif) and teriflunomide 7 mg
- all-cause discontinuation
  - For all-cause discontinuation of treatment, the comparison of 17 treatments in 26 trials (Table D17) provided evidence to suggest that patients who receive ocrelizumab are less likely to discontinue than patients who receive pegylated interferon  $\beta$ -1a or interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif), but are more likely to discontinue than patients who receive alemtuzumab or natalizumab

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Ocrelizumab has proven efficacy versus interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif) in the pivotal trials OPERA I and OPERA II (Hauser et al., 2017). However, direct comparisons of ocrelizumab with all other DMTs have not been conducted. Therefore, we estimated relative treatment effects for ocrelizumab versus all DMTs currently approved for the treatment of RMS, by examining four efficacy and three safety outcomes in NMAs. These models and the SUCRA ranking values calculated from them suggest that ocrelizumab has an efficacy and safety profile that is superior to or comparable with other available DMTs across all outcomes, except natalizumab and alemtuzumab for one safety outcome: all-cause discontinuation. When interpreting these all-cause discontinuation results, it is necessary to consider possible bias from the inability to discontinue induction treatments once the induction phase has been completed, and the fact that patients were not blinded to the treatment in some pivotal open-label trials. Ocrelizumab provides a treatment option that demonstrates consistent efficacy and safety across all analyzed outcomes.

Most recently in November 2017, Siddiqui et al. compared efficacy across five outcomes: ARR, 12-week CDP, 24-week CDP, proportion relapse-free, no evidence of disease activity (NEDA) and a single combined safety outcome (any AEs) (Siddiqui et al., 2017). These analyses were performed in active relapsing-remitting MS (RRMS) and a subgroup with high disease activity. This manuscript made different analysis assumptions, including the inclusion of trials with a shorter duration in the ARR network but the exclusion of trials under 24 months from the CDP NMAs; they also ran an NMA on the NEDA endpoint despite differences in imaging definitions and monitoring timepoints across trials. In addition, the treatment rankings in Siddiqui et al. were based on the point estimates of treatment effect in the NMAs, which, unlike the SUCRA approach reported here, do not consider the uncertainty of these ranking estimates.

#### *Kommentare zum Review*

Analysis for this work was performed by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Quantics Biostatistics and York Health Economics Consortium (YHEC) and funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Medical writing support was provided by Fraser Harris of Oxford PharmaGenesis, UK, with funding from F. Hoffmann-La Roche Ltd.

---

#### **Huisman E et al., 2017 [13].**

Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis

#### **Fragestellung**

The objectives of this study were to conduct a SLR (systematic literature review) and to assess the feasibility of conducting a Bayesian NMA to evaluate the relative efficacy and safety of DMTs in patients with highly active (HA) or rapidly evolving severe (RES).

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults with HA RRMS or RES RRMS

##### Intervention:

- Fingolimod, Beta interferon, Glatiramer acetate, Natalizumab, Teriflunomide, Dimethyl fumarate, Alemtuzumab

##### Komparator:

- Any of the interventions above or best supportive care

##### Endpunkte:

- Functional Outcomes: Annualized relapse rate (ARR), ARR ratio, Hazard ratio (HR) for time to relapse, HR for disability progression (at 3 and 6 months or otherwise), Proportion of patients with no relapses, Mean change from baseline in EDSS score, Proportion of patients disease activity free, Proportion of patients with no change in EDSS; MRI Outcomes: Mean number of new or enlarged T2 hyper intense lesions, Proportion of patients with no T2 lesions, Mean MS Functional composite scale z-score

### Recherche/Suchzeitraum:

- November 2014

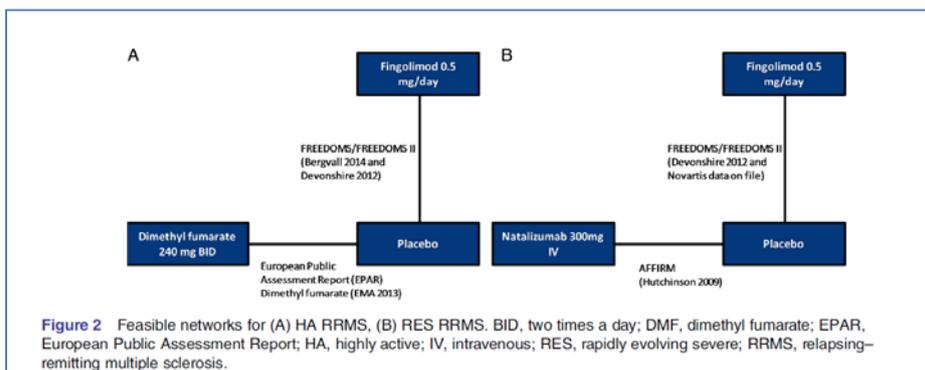
### Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung der Studien: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) critical assessment checklist

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
- The studies included were all post hoc subgroup analyses of double-blind, parallel-group, multicentre phase III RCTs.
- HA RRMS (N=4) and RES RRMS (N=3) or both separately (N=1)
- The subgroup analysis for natalizumab reported on one RCT (AFFIRM), whereas fingolimod and DMF were supported by pooled analysis of two studies (FREEDOMS/FREEDOMS II and DEFINE/ CONFIRM, respectively).



### Qualität der Studien:

- Many items of the risk of bias assessment were not well reported and therefore the risk of bias of the included subgroup analyses is unclear.

### Studienergebnisse:

- HA RRMS: no statistically significant difference between fingolimod and DMF on ARR and disability progression; mean rate ratio of 0.91 (95% CrI 0.57, 1.47) and HR of 0.55 (95% CrI 0.21, 1.12), respectively.
- RES RRMS: no statistically significant difference was found for the comparison of fingolimod with natalizumab for ARR and disability progression (3-month and 6-month confirmed); mean rate ratio of 1.72 (95% CrI 0.84, 3.52) and HR of 1.62 (95% CrI 0.51, 5.13) for 3-month confirmed disability progression and 1.86 (95% CrI 0.49, 7.12) for 6-month confirmed disability progression, respectively.
- NMA: it was not possible to evaluate whether direct and indirect evidence were in agreement in closed loops.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Data limitations are apparent when conducting an informative indirect comparison for the HA and RES RRMS subgroups as the subgroups analyses were retrospective analyses of studies powered to indicate differences across entire study populations. Comparisons across treatments in HA or RES RRMS will be associated with high levels of uncertainty until new data are collected for these subgroups.

### *Kommentare zum Review*

- It should also be noted that all included studies were post hoc subgroup analyses of large randomised trials, which were not powered to detect a statistically significant difference between interventions in the HA or RES RRMS subgroups.
- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

---

### **Fogarty E et al., 2016 [2].**

Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis

### **Fragestellung**

To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.

### **Methodik**

→ The network meta-analysis was conducted using Bayesian Markov Chain Monte Carlo methods

### Population:

- Adult patients with >90% RRMS (Some studies, while specifying RRMS as an inclusion criterion, also recruited a small number of patients with progressive disease. In these cases, studies which included >10% progressive patients were excluded)

### Intervention:

- DMTs (interferon beta-1b (IFN  $\beta$ -1b) subcutaneous (SC) 250 mcg, IFN  $\beta$ -1a SC 22 mcg and IFN  $\beta$ -1a SC 44 mcg, IFN  $\beta$ -1a intramuscular (IM) 30 mcg, pegylated IFN  $\beta$ -1a SC 125 mcg, glatiramer acetate 20 mg, glatiramer acetate 40 mg, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teri- flunomide, and dimethyl fumarate.

### Komparator:

- DMT for RRMS as outlined in “interventions”; placebo

### Endpunkte:

- Annualised relapse rate (ARR), disability progression

### Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Collaboration's Risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

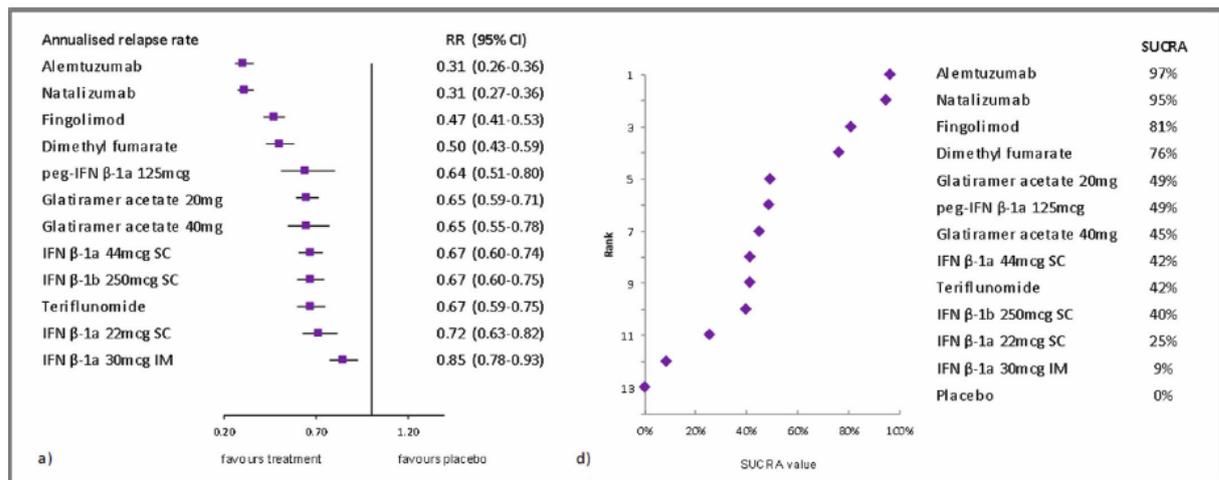
- 28 (N=17,040 patients)
- Eingeschlossenen Studien: ARR outcomes were obtain from all 28 trials, while data on disability progression confirmed after three months and six months were available from 16 trials.

Qualität der Studien:

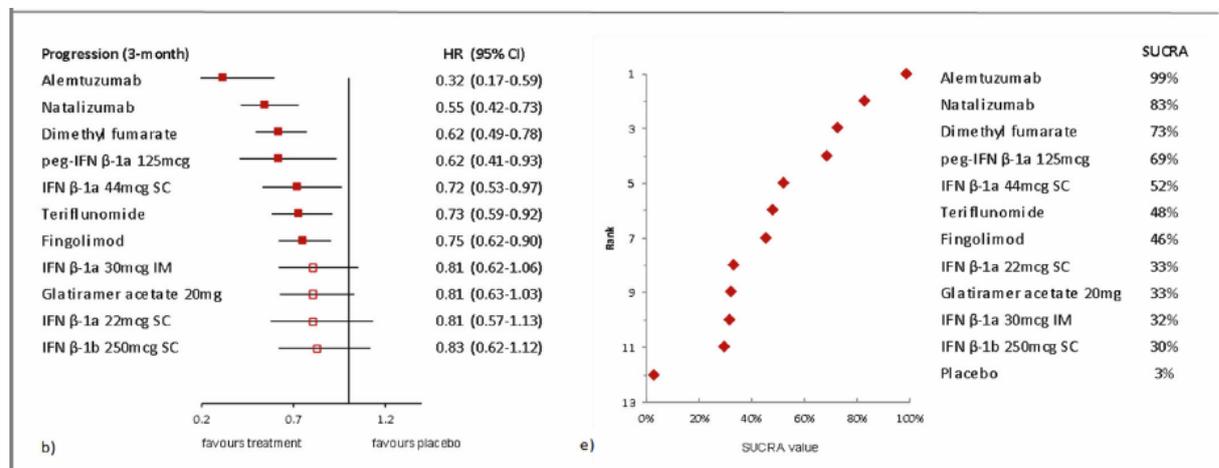
- The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%).

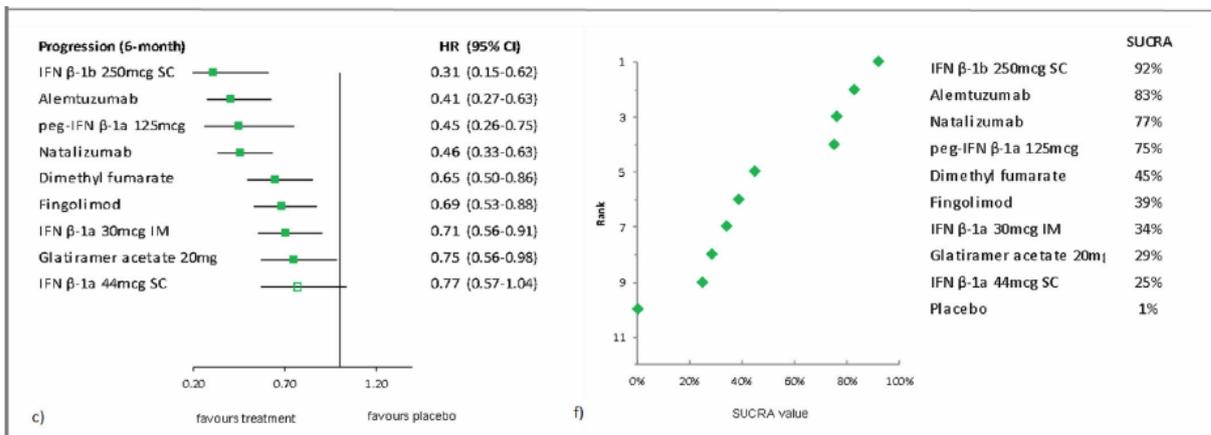
Studienergebnisse:

- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for a) Annualised relapse rate



- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for b) Disability progression confirmed at three months c) Disability progression confirmed at six months





### Anmerkung/Fazit der Autoren

Generally, DMTs were superior to placebo in reducing MS relapse rates and disability progression. However the magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs, and between the different outcomes included in the analysis, leading to variation in the relative ranking of treatments. The monoclonal antibody therapies alemtuzumab and natalizumab were generally among the highest ranked treatments for all outcomes. Among the oral therapies, fingolimod and dimethyl fumarate ranked higher than other therapies for ARR, while there was little difference between teriflunomide and other first-line DMTs for this outcome. Dimethyl fumarate, pegylated IFN  $\beta$  and IFN  $\beta$  44 mcg occupied higher rankings than other DMTs for disability progression confirmed after three months and there was little to distinguish between the rankings of other treatments.

### Kommentare zum Review

- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

---

### Xu X et al., 2018 [28].

Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

### Fragestellung

to investigate the relative efficacy and safety of existing monoclonal antibody therapies in treating RRMS.

### Methodik

#### Population:

- Patients with RRMS

#### Intervention

- natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab.

Komparator:

- control arm could be any of the above listed biological therapies, INF $\beta$ -1a or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: annualized relapse rate, proportion of patients exhibiting any serious adverse events
- Secondary outcomes: percentage of patients with no relapse, incidence of patients with new or enlarging hyperintense lesions on T2-weighted brain MRI, proportion of patients with any type of adverse events, and incidence rate of discontinuation due to adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library up until September 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible articles of 14 RCTs containing 9412 participants with RRMS
- INF $\beta$ -1a was the most common comparison treatment and no direct active comparisons between biologics had been performed. The 7 treatment regimens included in this network meta-analysis were natalizumab, natalizumab plus INF $\beta$ -1a, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, placebo, and INF $\beta$ -1a. As a standard treatment, INF $\beta$ -1a was compared against all the other 6 regimens. Twelve studies containing 8259 participants evaluated annualized relapse rate while 14 studies including 9412 participants reported incidence rate of serious adverse events.

Charakteristika der Population:

- mean age of included participants was 37.2 years old, the mean baseline EDSS score was 2.7, and the mean number of relapses in past year was 1.5.

Qualität der Studien:

- The risk of bias varied across individual studies, ranging from low to high. There were generally low risks of selection bias, detection bias, attrition bias, and reporting bias. The performance bias was moderate.

Studienergebnisse:

- ARR: On the whole, patients treated with INF $\beta$ -1a had an annualized relapse rate of 45.3%. Our results demonstrated that biological treatments (natalizumab, natalizumab plus INF $\beta$ -1a, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab) were associated with a significantly lowered risk of annualized relapse rate compared with INF $\beta$ -1a (RR 0.14 [95% CI 0.11–0.19] for natalizumab plus INF $\beta$ -1a, 0.31 [0.24–0.39] for alemtuzumab, 0.41 [0.26–0.64] for natalizumab, 0.45 [0.37–0.55] for daclizumab, and 0.45 [0.36–0.56] for ocrelizumab; Fig. 3a).

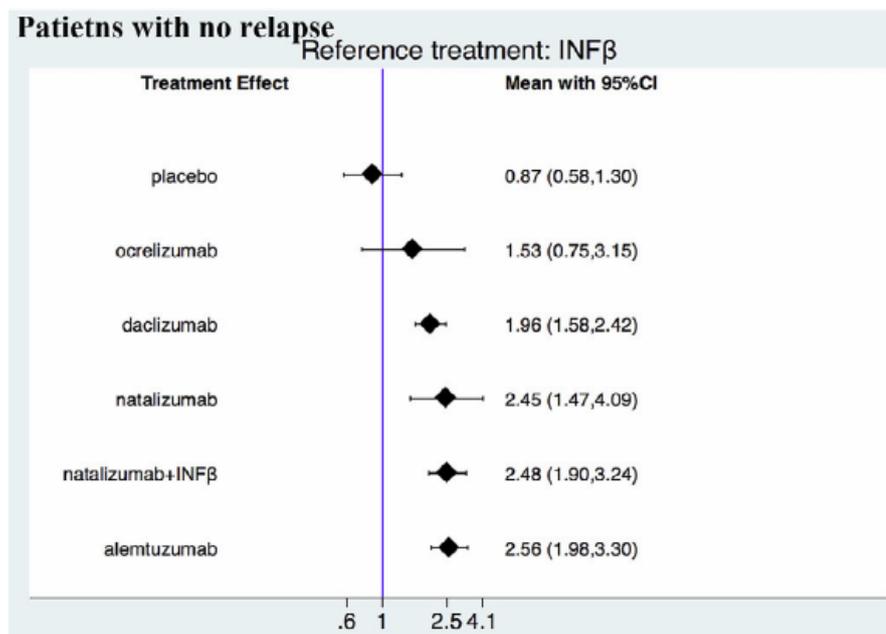
The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INF $\beta$ -1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INF $\beta$ -1a, and placebo.

- Serious adverse events: The total incidence rate of serious adverse events was 17.6% (1659/9412) across all included studies. In terms of serious adverse events, all biological treatments had similar incidence rate, except that placebo had a tendency of more serious adverse events.

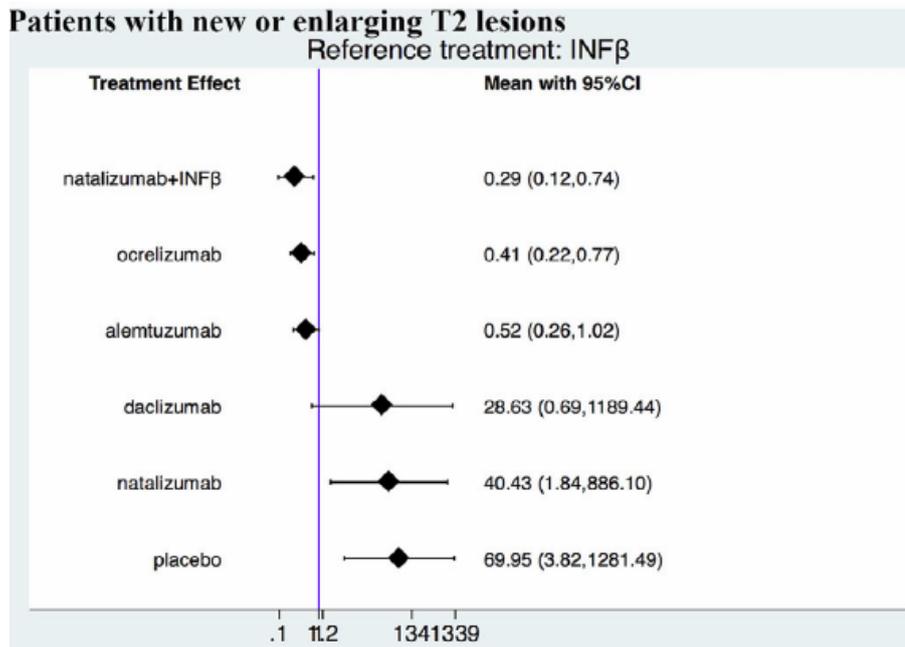
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INF $\beta$ -1a were largely due to hospitalizations for treatment of relapses of multiple sclerosis.

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INF $\beta$ -1a was the regimen associated with the lowest risks of annualized relapse as well as serious adverse events. In terms of single-drug treatment, alemtuzumab was the monoclonal antibody that performed the best.

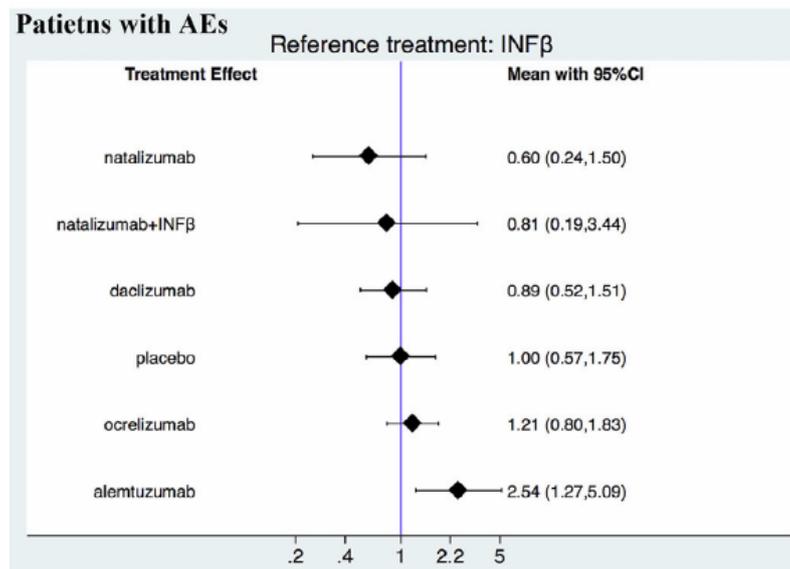
- Secondary outcomes:
  - Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INF $\beta$ -1a or placebo



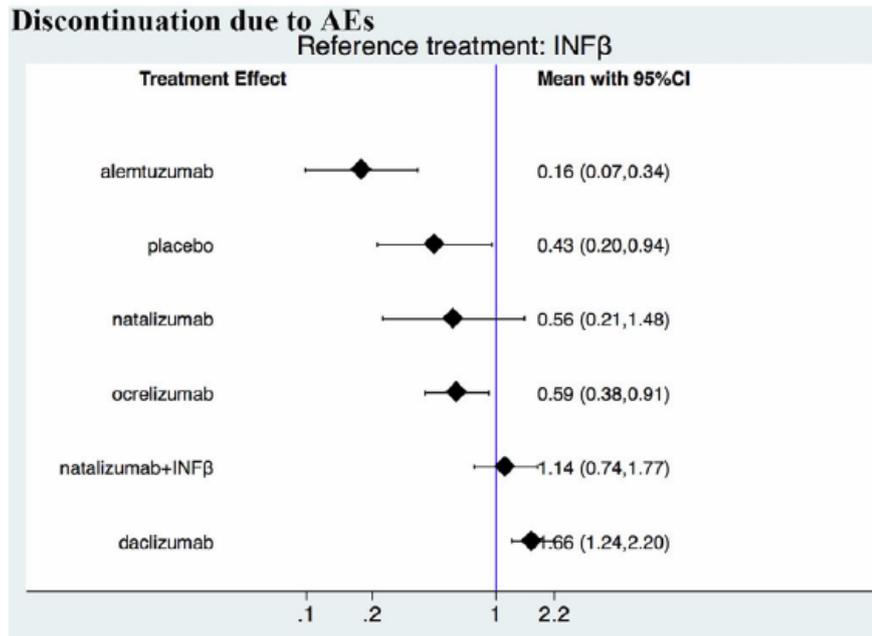
- Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INF $\beta$ -1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).



- Our analysis showed that most treatment regimens carried similar risks of adverse events except for alemtuzumab, which had a significant higher risk (RR 2.54 [95% CI 1.27–5.09]).



- Alemtuzumab was associated with the lowest risk of discontinuations due to adverse events, with RR 0.16 (95% CI 0.07–0.34; Fig. 5d). The reason for this contradictory result of alemtuzumab might be that patients in all 3 studies comparing alemtuzumab with INF $\beta$ -1a received 1 g per day of intravenous methylprednisolone on 3 consecutive days at baseline and month 12 and the overall rate of discontinuation due to adverse events was very low. The rankograms of secondary outcomes



#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

To conclude, our network meta-analysis provided a comprehensive summary of efficacy and safety of monoclonal antibodies for RRMS, which might provide a reference for the treatment. The results suggested that all 4 monoclonal antibodies exhibited a higher efficacy than INF $\beta$ -1a. Natalizumab plus INF $\beta$ -1a and alemtuzumab offered both high efficacy in terms of reducing relapse and low risk of serious adverse events. More direct comparison studies are warranted.

---

#### **Lucchetta R et al., 2018 [17].**

Disease- Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta- Analysis

#### **Fragestellung**

to conduct a network meta-analysis of randomised clinical trials (RCTs) to provide evidence-based hierarchies of the efficacy and safety of all available DMTs for patients with RRMS.

#### **Methodik**

##### Population:

- adults diagnosed with RRMS

##### Intervention/Komparator:

- traditional DMTs compared with the recently developed DMTs (The searched DMT therapies alemtuzumab, azathioprine; cladribine; daclizumab; dimethyl fumarate; fingolimod; glatiramer acetate; interferon  $\beta$ -1a; interferon  $\beta$ -1b; pegylated interferon; natalizumab; ocrelizumab; rituximab; teriflunomide)

#### Endpunkte:

- annualised relapse rate (ARR), disability progression confirmed at 12 weeks (DPC12), disability progression confirmed at 24 weeks (DPC24), disability improvement confirmed at 12 weeks (DIC12), disability improvement confirmed at 24 weeks (DIC24), discontinuations due to adverse events (DAE) and change in QoL evaluated through Short Form-36 items or 12 items (SF-36 or SF-12)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- in the PubMed and Scopus databases without any time limit or language restriction (updated in May 2017).

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 studies (29,150 participants)
- Eight studies included only treatment-naive participants, and one study assessed only treatment-experienced patients; 16 studies included both treatment-naive and treatment-experienced patients, and 15 articles did not report this information.
- 16 clinical trials comparing active therapies (head-to-head trials), 14 comparing different doses of DMT and 10 evaluating the active treatment against placebo.
- No study evaluating azathioprine or rituximab fulfilled the inclusion criteria and could be included in the systematic review.

#### Qualität der Studien:

- The outcomes more frequently associated with 'low risk of bias' were disability improvement and disability progression confirmed at 12 weeks; 'some concerns' appear more frequently in disability progression confirmed at 24 weeks, whereas 'high risk' was associated with QoL and ARR outcomes. The two domains more frequently scored as 'high risk of bias' were measurement of the outcome (due to the lack of masking of the assessors) and domain referring to missing outcome data.

#### Studienergebnisse:

- The most effective therapies for the outcome of annualized relapse rate were alemtuzumab (96% probability), natalizumab (96%) and ocrelizumab (85%), compared with all other therapies (hazard ratio versus placebo, 0.31, 0.31 and 0.37, respectively;  $p < 0.05$  for all comparisons) (high-quality evidence). However, no significant differences among these three therapies were found.

Discontinuation due to adverse events revealed similarity across all therapies, except for alemtuzumab, which showed less discontinuation when compared with interferon-1a intramuscular (relative risk 0.37;  $p < 0.05$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

High-quality evidence shows that alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab present the highest efficacy among DMTs, and other meta-analyses are required to evaluate the

frequency of adverse events to better understand the safety profile of these therapies. Based on efficacy profile, guidelines should consider a three-category classification (i.e. high, intermediate and low efficacy). Specific studies should be conducted for a more precise selection of therapies for more aggressive RRMS conditions.

---

**Li H et al., 2019 [16].**

Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis.

**Fragestellung**

In the present study, we performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) to compare the efficacy and acceptability of DMTs in patients with relapsing–remitting MS

**Methodik**

Population:

- patients of any gender and age with RRMS

Intervention:

- DMT (interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate, mitoxantrone, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab and ocrelizumab.)

Komparator:

- Placebo or other DMT

Endpunkte:

- Our primary outcomes were efficacy (relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months) and acceptability (treatment discontinuation measured by the number of participants who withdrew due to adverse events over 24 months). The secondary outcome was the number of participants whose disability worsened over 24 months, defined as an increase of at least 1.5 points on the EDSS scale for participants with a baseline score of 0, of at least 1.0 point for participants with a baseline score of 1.0 or more, and of at least 0.5 point for participants with a baseline score of 5.5 or more, sustained for 3 or 6 months

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase (Embase.com), ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform ([apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)) for randomized controlled trials (RCTs) published from the date of database inception to Oct 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-three studies reported between 1987 and 2018 with 14,096 participants were included in the analysis

### Charakteristika der Population:

- All trials reported full clinical and demographic characteristics, and approximately 70% of the sample population was female (9911 of 14,096). The mean age of the participants ranged from 18 to 55. The mean EDSS of the participants ranged from 0 to 5.0. Nineteen (82.6%) studies were funded by pharmaceutical companies.

### Studienergebnisse:

- relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months
  - Direct comparison: Mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, peginterferon beta-1a (Plegridy), dimethyl fumarate, teriflunomide, interferon beta-1a (Rebif), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate and interferon beta-1b (Betaseron) were statistically more efficacious than placebo in the efficacy outcome. Alemtuzumab and ocrelizumab were superior to interferon beta-1a (Rebif), and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) was better than IFN  $\beta$ -1b (Avonex).
  - NMA: In terms of efficacy, all drugs were more effective than placebo, with RRs ranging between 0.47 [95% credible interval (CrI) 0.27–0.80] for mitoxantrone and 0.87 (0.77–0.98) for IFN  $\beta$ -1a (Avonex). For the other comparison between drugs, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were more effective than the other drugs were (RRs ranging between 0.56 and 0.79), fingolimod (RRs ranging between 0.65 and 0.73), and peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate (RRs ranging between 0.72 and 0.81). Teriflunomide, glatiramer acetate, IFN  $\beta$ -1a (Rebif), IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) were among the least efficacious drugs (RRs ranging between 1.23 and 1.79). Mitoxantrone was more effective than teriflunomide (7 mg) and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) (RRs ranging between 0.54 and 0.56).
- number of participants whose disability worsened over 24 months
  - Direct comparison: For sustained accumulation of disability (3 months), natalizumab, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a, IFN  $\beta$ -1a (Rebif), teriflunomide 14 mg and fingolimod were statistically better than placebo, and alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Rebif). For sustained accumulation of disability (6 months), peginterferon beta-1a, IFN  $\beta$ -1a (Avonex) and fingolimod were statistically better than placebo, and alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Rebif); IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) was statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Avonex).
  - NMA: In terms of sustained (3-month) disability progression, most of the DMTs were better than placebo was, except teriflunomide (7 mg), IFN  $\beta$ -1b (Avonex), glatiramer acetate and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron). Alemtuzumab and ocrelizumab were better than other DMTs, apart from natalizumab and dimethyl fumarate. Natalizumab was better than glatiramer acetate and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron). No usable data were available for mitoxantrone.
- Acceptability (treatment discontinuation)

- Direct comparison: For acceptability, IFN  $\beta$ -1b (Betaseron), IFN  $\beta$ -1a (Rebif), peginterferon beta-1a, dimethyl fumarate and glatiramer acetate were not as well tolerated as placebo; IFN  $\beta$ -1a (Rebif) was not as well tolerated as alemtuzumab.
- NMA: Glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN  $\beta$ -1a (Rebif) were worse than placebo (RRs ranging between 2.44 and 3.49). Fingolimod and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) had significantly lower discontinuation than glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN  $\beta$ -1a (Rebif) (RRs ranging between 2.70 and 3.90). IFN  $\beta$ -1a (Rebif) was worse than alemtuzumab (RR 2.67).
- Safety (SAE)
  - For safety outcomes, there was no statistical significance between DMTs and placebo.
- SUCRA
  - The cluster rank plot (Fig. 2) shows that alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab and fingolimod are the regimens associated with not only the lowest risks of relapse rate but also the treatment discontinuation due to adverse events.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our systematic review and network meta-analysis provide evidence-based hierarchies for the efficacy and acceptability of DMTs for RRMS, overcoming the major limitation of conventional pairwise meta-analyses. The results suggest that all DMTs were superior to placebo in reducing the relapse rate during the 2 years of follow-up, which corresponds to the pairwise meta-analyses. As to the comparison between drugs, three monoclonal antibodies, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were significantly better than other drugs; next was fingolimod, followed by peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate. The traditional first-line drugs ( $\beta$ -interferons and glatiramer acetate) had few advantages in efficacy. Through the results of the NMA, we suggest that DMTs can be divided into three broad classes: drug of low efficacy, including  $\beta$ -interferons, glatiramer acetate and teriflunomide; drugs of moderate efficacy, including fingolimod, peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate; and drugs of high efficacy, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab. Although mitoxantrone ranked high in the SUCRA, the sample size of the related trial was too small and more research is needed to confirm its efficacy.

---

### **Tolley K et al., 2015 [25].**

A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

#### **Fragestellung**

To evaluate the relative efficacy and safety of peginterferon beta-1a compared to other injectable DMTs approved for the treatment of RRMS

#### **Methodik**

##### Population:

- RRMS or a patient population with a subgroup composed of >80% of patients with RRMS

Intervention:

- peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks

Komparator:

- IFN beta-1a 30 µg QW, IFN beta-1b 250 µg every other day (EOD), IFN beta-1a 22 µg three times a week (TIW), IFN beta-1a 44 µg TIW, GA 20mg OD or placebo

Endpunkte:

- ARR (measured at study endpoint), CDP3M and CDP6M (including onset of disability progression at the end of the randomized phase of the trials). Safety: most common AEs ( $\geq 5\%$  incidence in any treatment group), annual incidence of any AEs or serious AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014 (Articles were limited to those published in English)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

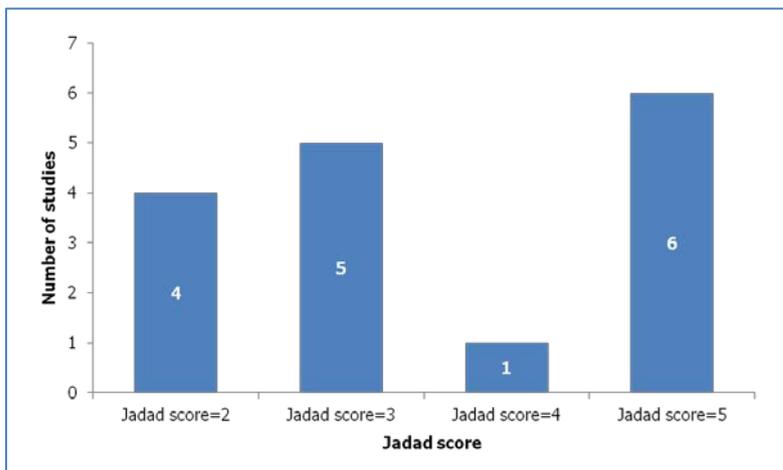
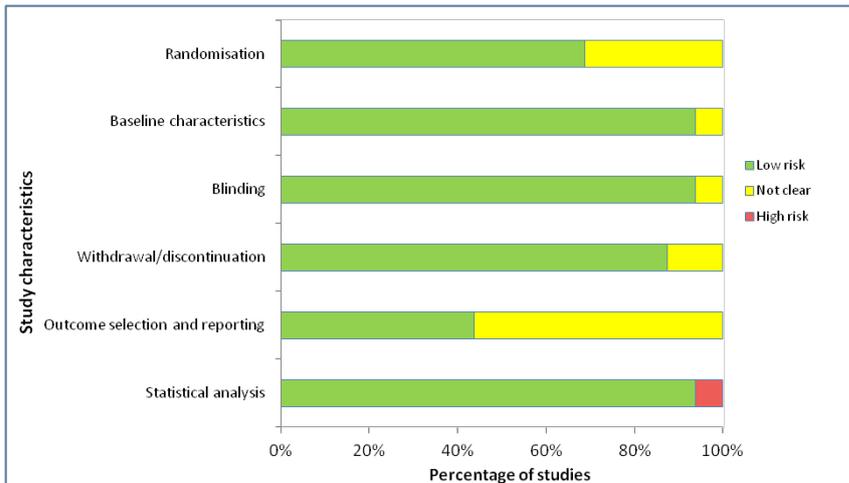
- 16 RCTs

Charakteristika der Population:

- Baseline patient characteristics were similar across trials and treatments. The mean age across trials ranged from 29–39 years, and the majority of participants were female and Caucasian. There were variations in the mean disease duration across trials, with values ranging from 1–8.3 years.
- Similarly, there were variations in the definition of relapse across trials, particularly the duration of symptoms.
- Of the 16 trials included in the analysis, nine defined relapse as the appearance of a new neurological symptom or worsening of an old symptom lasting at least 24 hours. Five trials required a duration lasting at least 48 hours, and two trials did not specify the duration.

Qualität der Studien:

- In terms of quality assessment, all 16 trials were randomized, but only 11 trials reported the randomization method and treatment allocation concealment. The majority of trials (15 of 16) were blinded appropriately to avoid detection bias, and there were no major imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups. All but one trial analyzed outcomes on an intention- to-treat basis.



### Studienergebnisse:

- ARR

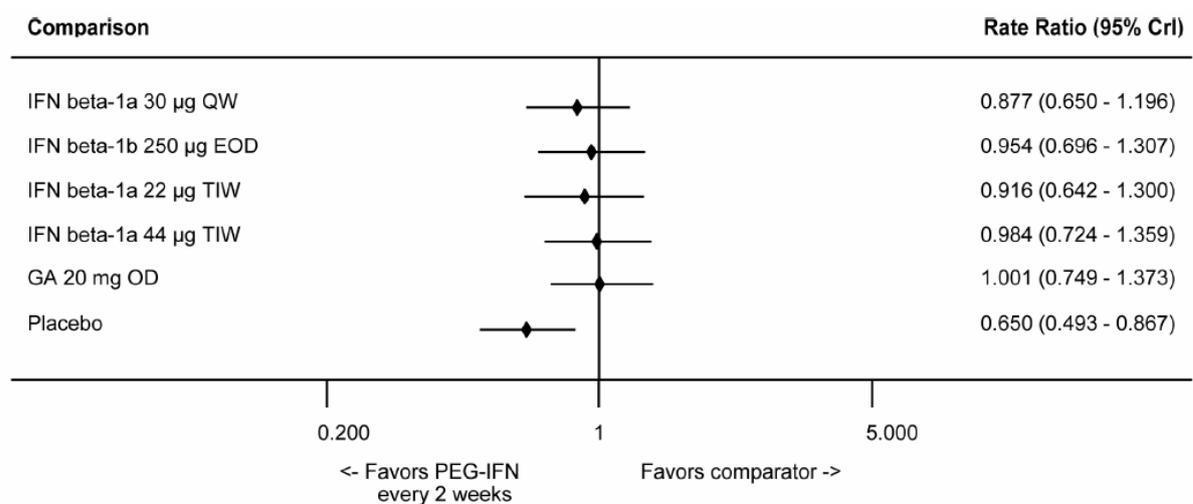


Fig 5. Summary Plot Showing Relative ARR of Peginterferon Beta-1a vs Other Injectables (RR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; RR, rate ratio; TIW, 3 times a week.

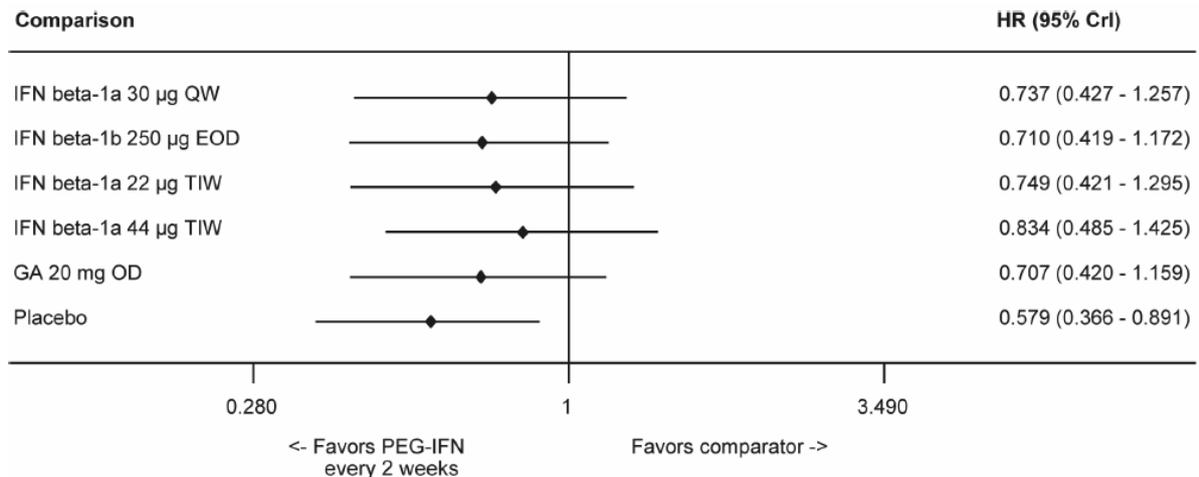
- Indirekter Vergleich Ranking:

**Table 2. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for ARR.**

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.56	99.43	0.00
IFN beta-1a 30 µg QW	0.34	1.60	4.56	13.91	30.76	48.81	0.02	0.30
IFN beta-1b 250 µg EOD	6.58	15.21	23.32	26.67	20.16	8.05	0.01	0.56
IFN b-1a 22 µg TIW	6.75	9.05	12.76	18.69	27.95	24.57	0.23	0.46
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.99	27.00	25.65	20.84	7.58	0.94	0.00	0.71
GA 20 mg OD	26.09	36.28	24.65	9.90	2.44	0.64	0.00	0.79
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	42.25	10.86	9.06	10.00	11.09	16.43	0.31	0.69

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- CDP3M



**Fig 6. Summary Plot Showing the CDP3M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI).** Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

- Indirekter Vergleich Ranking:

**Table 3. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP3M.**

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.01	0.09	0.49	3.97	17.79	77.64	0.05
IFN beta-1a 30 µg QW	4.14	13.77	20.90	21.72	16.64	17.57	5.27	0.49
IFN beta-1b 250 µg EOD	2.32	9.93	14.24	20.77	26.52	20.62	5.61	0.43
IFN beta-1a 22 µg TIW	6.75	17.64	19.93	19.14	13.97	16.73	5.85	0.52
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.94	36.73	21.62	12.14	7.92	3.25	0.41	0.72
GA 20 mg OD	1.68	8.39	14.83	20.71	28.03	21.60	4.76	0.42
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	67.17	13.54	8.39	5.04	2.95	2.44	0.46	0.88

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- CDP6M

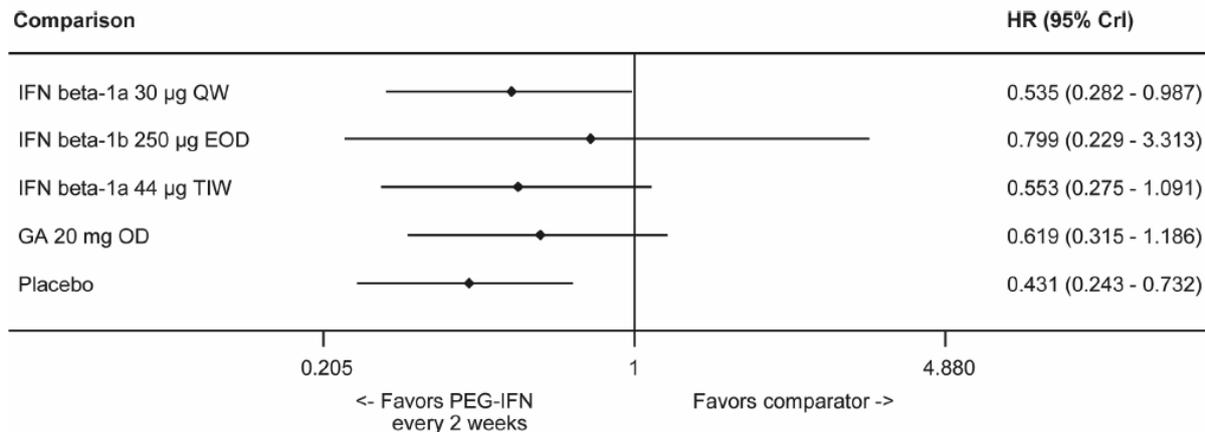


Fig 7. Summary Plot Showing the CDP6M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP6M, 6-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

#### o Indirekter Vergleich Ranking:

Table 4. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP6M.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	SUCRA
Placebo	0.00	0.10	0.87	4.43	21.07	73.54	0.1
IFN beta-1a 30 µg QW	0.50	8.13	20.23	30.53	36.27	4.35	0.4
IFN beta-1b 250 µg EOD	37.76	25.56	8.08	6.89	8.46	13.26	0.7
IFN beta-1a 44 µg TIW	1.50	10.27	23.15	33.28	23.85	7.96	0.4
GA 20 mg OD	2.45	22.15	42.74	22.55	9.24	0.87	0.6
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	57.80	33.79	4.93	2.33	1.11	0.04	0.9

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- Adverse events:
  - o Comparison of AEs was not possible within the NMA. However, based on a non-meta-analyzed comparison the safety and tolerability profile of peginterferon beta-1a 125 µg every 2weeks appears consistent with that of other evaluated treatments, with no evidence for additional AE burden.
  - o The most frequently reported AE for peginterferon Beta-1a, is similar between peginterferon beta-1a and IFN beta-1a 44 µg TIW, and higher than those reported for other IFNs and GA. However, similar to IFNs and GA, the majority of patient-reported injection site reactions with peginterferon beta-1a were mild or moderate, with only 3% of patients reporting severe injection-site reactions over 2 years of treatment.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS

### *Kommentare zum Review*

- Heterogenität der Studien bezüglich Definition „relapse of disease“ sowie der Krankheitsdauer.

---

### **Mendelez-Torres G et al., 2018 [19].**

Comparative effectiveness of betainterferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages

#### **Fragestellung**

We systematically reviewed the comparative effectiveness of injectable beta-interferons (IFN- $\beta$ ) and glatiramer acetate (GA) on annualised relapse rate (ARR), progression and discontinuation due to adverse events (AEs) in RRMS, using evidence from within the drugs' recommended dosages.

#### **Methodik**

##### Population:

- people diagnosed with RRMS

##### Intervention:

- injectable beta-interferons (IFN- $\beta$ ) and glatiramer acetate (GA)

##### Komparator:

- placebo or best supportive care without DMTs, or another of the interventions when used within indication

##### Endpunkte:

- relapse frequency, disease progression, and discontinuation due to adverse events, relapse rate, time to progression, or discontinuation due to adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- in January and February 2016. These update searches were limited by date to the beginning of 2012

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 primary studies
- 14 trials were placebo-controlled, the remaining 10 trials only compared active drugs against each other. One trial reported only adverse events data. The modal follow-up was 24 months.

Qualität der Studien:

- All studies that adequately detailed their method of randomization (n = 15, 63%) were appraised as being at low risk of bias in this domain. A similar number of studies (n = 15) were judged to be at low risk of bias from allocation concealment, though one study was classed as at high risk of bias in this domain. We judged that most studies were at high risk of bias in blinding of participants and personnel (n = 24, 83%) and blinding of outcome assessment (n = 18, 75%) due to a combination of injection site reactions in placebo-controlled trials and an open label design. Five studies (21%) were at high risk of bias from incomplete outcome data due to differential attrition between arms, and we believed that four studies (17%) were at high risk of bias from selective reporting. Finally, most studies (n = 17, 71%) were at high risk of bias from other sources, generally stemming from industry sponsorship

Studienergebnisse:

- All drugs had a beneficial effect on ARR as compared to placebo, but not compared to each other, and findings were robust to sensitivity analysis.

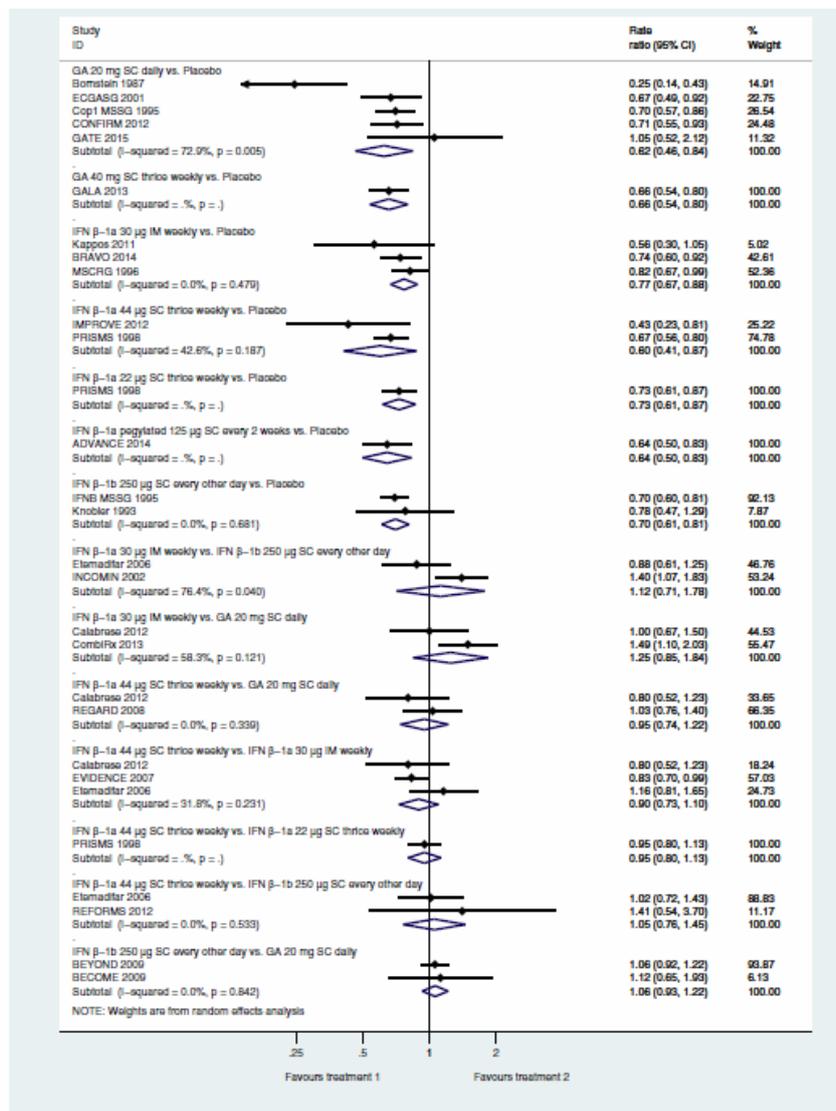


Fig. 2 Pairwise meta-analyses for annualised relapse rate. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous

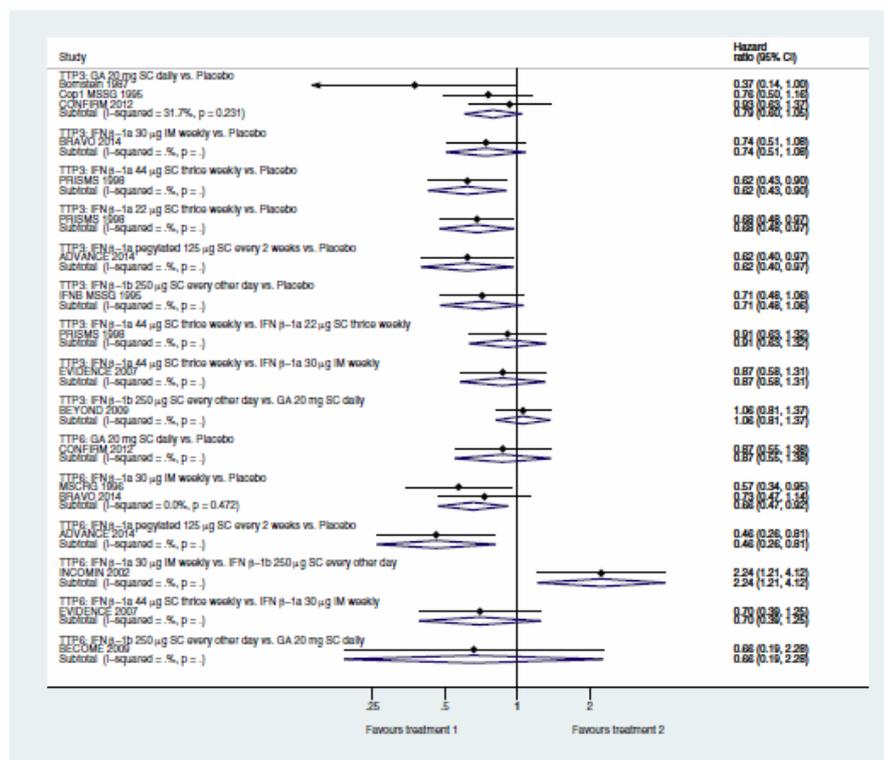
**Table 3** Network meta-analysis results for annualised relapse rate<sup>a</sup>

Drug	SUCRA	GA 20 mg daily	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly	IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	IFN β-1b 250 µg SC every other day	IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	IFN β-1a 30 µg IM weekly	Placebo
GA 20 mg daily	0.77		1.01 (0.77, 1.33)	1.00 (0.80, 1.24)	0.97 (0.85, 1.10)	0.95 (0.86, 1.05)	0.91 (0.76, 1.08)	0.82 (0.73, 0.92)	0.65 (0.59, 0.72)
PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	0.73			0.98 (0.71, 1.35)	0.95 (0.72, 1.26)	0.94 (0.71, 1.23)	0.89 (0.66, 1.21)	0.81 (0.62, 1.06)	0.64 (0.50, 0.83)
GA 40 mg thrice weekly	0.70				0.97 (0.77, 1.22)	0.96 (0.77, 1.19)	0.91 (0.71, 1.17)	0.82 (0.66, 1.03)	0.66 (0.54, 0.80)
IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	0.64					0.99 (0.86, 1.13)	0.94 (0.80, 1.10)	0.85 (0.76, 0.95)	0.68 (0.60, 0.76)
IFN β-1b 250 µg SC every other day	0.56						0.95 (0.79, 1.14)	0.86 (0.76, 0.97)	0.69 (0.62, 0.76)
IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	0.43							0.91 (0.76, 1.08)	0.72 (0.61, 0.85)
IFN β-1a 30 µg IM weekly	0.18								0.80 (0.72, 0.88)
Placebo	0								
Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)		11.71, 11, 0.38							

<sup>a</sup>Findings are expressed as rate ratio (RR) with 95% CI

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- We considered time to progression confirmed at 3 months and confirmed at 6 months in separate models; while both models suggested that the included drugs were effective, findings were not consistent between models.



**Fig. 3** Pairwise meta-analyses for time to progression. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous; TTP3: time to progression confirmed at 3 months; TTP6: time to progression confirmed at 6 months

**Table 4** Network meta-analysis results for time to progression<sup>a</sup>

Time to progression confirmed at 3 months									
Drug	SUCRA	IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g SC thrice weekly	IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	GA 20 mg daily	IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	Placebo	GA 40 mg SC thrice weekly
IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	0.77		1.01 (0.59, 1.74)	0.92 (0.65, 1.30)	0.86 (0.62, 1.19)	0.82 (0.56, 1.22)	0.81 (0.53, 1.22)	0.63 (0.46, 0.86)	Not included in this analysis
PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	0.75			0.91 (0.52, 1.59)	0.85 (0.49, 1.46)	0.81 (0.49, 1.34)	0.80 (0.47, 1.34)	0.62 (0.40, 0.97)	
IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g SC thrice weekly	0.62				0.94 (0.62, 1.42)	0.90 (0.59, 1.36)	0.88 (0.57, 1.36)	0.68 (0.49, 0.96)	
IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	0.5					0.96 (0.65, 1.42)	0.94 (0.62, 1.43)	0.73 (0.53, 1.00)*	
GA 20 mg daily	0.44						0.98 (0.78, 1.24)	0.76 (0.60, 0.97)	
IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	0.39							0.78 (0.59, 1.02)	
Placebo	0.02								
Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)		0.35, 2, 0.84							
Time to progression confirmed at 6 months									
Drug	SUCRA	IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	GA 20 mg daily	Placebo	PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly
IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	0.9		0.74 (0.32, 1.71)	0.71 (0.32, 1.60)	0.50 (0.29, 0.87)	0.42 (0.21, 0.83)	0.34 (0.18, 0.63)		Not included in this analysis
PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	0.71			0.97 (0.40, 2.33)	0.68 (0.35, 1.31)	0.56 (0.28, 1.15)	0.46 (0.26, 0.81)		
IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	0.7				0.70 (0.39, 1.25)	0.58 (0.27, 1.27)	0.47 (0.24, 0.93)		
IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	0.4					0.83 (0.49, 1.41)	0.68 (0.49, 0.94)		
GA 20 mg daily	0.25						0.82 (0.53, 1.26)		
Placebo	0.05								
Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)		0.77, 1, 0.38							

<sup>a</sup>Findings are presented as HR (95% CI)

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- Discontinuation due to AEs did not appear to be different between drugs.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analyses confirmed that IFN- $\beta$  and GA reduce ARR and generally delay progression as defined in these trials. We found, however, that there was no clear 'winner' across outcomes, and our findings were qualified by the high risk of bias across studies, and the use of an impairment/mobility scale to measure disease progression. Future research should consider more relevant measures of disability and, given that most trials have been short-term, consider a longitudinal approach to comparative effectiveness.

## 3.4 Leitlinien

---

### Montalban X et al., 2018 [20].

*European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)*

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To develop an evidence-based clinical practice guideline for the pharmacological treatment of people with MS.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar. Keine Angaben gefunden. Unklar ob LL mit Patientenbeteiligung erstellt wurde.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse dargelegt. Kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Die zugrundeliegende Evidenz der Empfehlungen ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Update soll 2020 durchgeführt werden.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Central, Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO inception to December 2015

##### GoR, LoE

- The quality of evidence was rated into four categories according to the risk of bias. The recommendations with assigned strength (strong and weak) were formulated based on the quality of evidence and the risk-benefit balance.

#### **Recommendations**

Review question 2: In patients with RRMS and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

Review question 3: In patients with primary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment?

- Offer early treatment with DMDs to patients with active RRMS as defined by clinical relapses and/or MRI activity (active lesions—contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually). Also includes CIS fulfilling current diagnostic criteria for MS. (strong)
- 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)

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

Review question 6: Treatment strategy if inadequate treatment response: In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and evidence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6/12 months), what is the benefit of switching between interferon and glatiramer acetate versus moving to more efficacious drugs?

- Offer a more efficacious drug to patients treated with interferon or glatiramer acetate who show evidence of disease activity assessed as recommended in questions 4 and 5 (patients with relapsing MS treated with DMDs) of this guideline. (strong)
- When deciding on which drug to switch to, in consultation with the patient, consider the following factors:
  - Patient characteristics and comorbidities;
  - Drug safety profile;
  - Disease severity/activity.

(consensus statement)

(...)

- When treatment with a highly efficacious drug is stopped, either due to inefficacy or safety concerns, consider starting another highly efficacious drug. When starting the new drug, take into account the following factors:
  - disease activity (clinical and MRI), the greater the activity, the higher the urgency to start new treatment;
  - half life and biological activity of the previous drug;
  - the potential for resumed disease activity or even rebound (particularly with natalizumab).
  - (consensus statement)
- In treatment decisions, consider the possibility of resumed disease activity or even rebound when stopping treatment, particularly with natalizumab. (weak)

### Long-term Treatment

- Consider continuing a DMD if a patient is stable (clinically and on MRI) and shows no safety or tolerability issues. (weak)

---

### **Rae-Grant A et al., 2018 [21,22].**

*American Academy of Neurology (AAN)*

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To develop recommendations for disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS).

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- literature search of MEDLINE, CENTRAL, and EMBASE published from database inception to November 2016

#### GoR

- Level A: Must
- Level B: Should
- Level C: May
- Level U: No recommendation supported

## LoE

### *Therapeutic scheme*

#### *Class I*

A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent between treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

The following are also required:

- a. concealed allocation
- b. no more than 2 primary outcomes specified
- c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
- d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required\*:
  - i. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority.
  - ii. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose, and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective).
  - iii. The inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment.
  - iv. The interpretation of the study results is based upon a per-protocol analysis that accounts for dropouts or crossovers.
- f. For crossover trials, both period and carryover effects examined and statistical adjustments performed, if appropriate

#### *Class II*



An RCT of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). (Alternatively, a randomized crossover trial missing 1 of the following 2 characteristics: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) All relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

### *Class III*

All other controlled trials (including studies with external controls such as well-defined natural history controls). (Alternatively, a crossover trial missing both of the following 2 criteria: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) A description of major confounding differences between treatment groups that could affect outcome.\*\* Outcome assessment is masked, objective, or performed by someone who is not a member of the treatment team.

### *Class IV*

Studies that (1) did not include patients with the disease, (2) did not include patients receiving different interventions, (3) had undefined or unaccepted interventions or outcomes measures, or (4) had no measures of effectiveness or statistical precision presented or calculable.

\*Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any 1 of the 3 is missing, the class is automatically downgraded to Class III.

\*\*Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Rules for determining confidence in evidence

- Modal modifiers used to indicate the final confidence in evidence in the conclusions
  - High confidence: highly likely or highly probable
  - Moderate confidence: likely or probable
  - Low confidence: possibly
  - Very low confidence: insufficient evidence
- Initial rating of confidence in the evidence for each intervention outcome pair
  - High: requires 2 or more Class I studies
  - Moderate: requires 1 Class I study or 2 or more Class II studies
  - Low: requires 1 Class II study or 2 or more Class III studies
  - Very low: requires only 1 Class III study or 1 or more Class IV studies
- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels
  - Consistency
  - Precision
  - Directness
  - Publication bias
  - Biological plausibility
- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels or upgrading confidence by 1 level

- Magnitude of effect
- Dose response relationship
- Direction of bias

## **Recommendations**

### Starting therapy

- Clinicians should offer DMTs to people with relapsing forms of MS with recent clinical relapses or MRI activity (Level B).
- Because of the high frequency of severe AEs, clinicians should not prescribe mitoxantrone to people with MS unless the potential therapeutic benefits greatly outweigh the risks (Level B).\* \*Level A recommendations cannot be based on related evidence alone. Recommendation downgraded to Level B.
- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).
- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- 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 DMT

- Clinicians should discuss switching from one DMT to another in people with MS who have been using a DMT long enough for the treatment to take full effect and are adherent to their therapy when they experience 1 or more relapses, 2 or more unequivocally new MRI-detected lesions, or increased disability on examination, over a 1-year period of using a DMT (Level B).
- Clinicians should evaluate the degree of disease activity, adherence, AE profiles, and mechanism of action of DMTs when switching DMTs in people with MS with breakthrough disease activity during DMT use (Level B).
- Clinicians should discuss a change to noninjectable or less frequently injectable DMTs in people with MS who report intolerable discomfort with the injections or in those who report injection fatigue on injectable DMTs (Level B).
- Clinicians should inquire about medication AEs with people with MS who are taking a DMT and attempt to manage these AEs, as appropriate (Level B).
- Clinicians should discuss a medication switch with people with MS for whom these AEs negatively influence adherence (Level B).
- Clinicians should discuss switching DMT or reducing dosage or frequency (where there are data on different doses [e.g., interferons, teriflunomide, azathioprine]) when there are persistent laboratory abnormalities (Level B).
- Clinicians should counsel people with MS considering natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, and dimethyl fumarate about the PML risk associated with these agents (Level B).
- Clinicians should discuss switching to a DMT with a lower PML risk with people with MS taking natalizumab who are or become JCV antibody–positive, especially with an index of above 0.9 while on therapy (Level B).

- Clinicians should counsel that new DMTs without long-term safety data have an undefined risk of malignancy and infection for people with MS starting or using new DMTs (Level B).
- If a patient with MS develops a malignancy while using a DMT, clinicians should promptly discuss switching to an alternate DMT, especially for people with MS using azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, or dimethyl fumarate (Level B).
- People with MS with serious infections potentially linked to their DMT should switch DMTs (does not pertain to PML management in people with MS using DMT) (Level B).
- Clinicians should check for natalizumab antibodies in people with MS who have infusion reactions before subsequent infusions, or in people with MS who experience breakthrough disease activity with natalizumab use (Level B).
- Clinicians should switch DMTs in people with MS who have persistent natalizumab antibodies (Level B).
- Physicians and people with MS choosing to switch from natalizumab to fingolimod should initiate treatment within 8–12 weeks after natalizumab discontinuation (for reasons other than pregnancy or pregnancy planning) to diminish the return of disease activity (Level B).

#### Stopping DMT

- In people with RRMS who are stable on DMT and want to discontinue therapy, clinicians should counsel people regarding the need for ongoing follow-up and periodic reevaluation of the decision to discontinue DMT (Level B).
- Clinicians should advocate that people with MS who are stable (that is, no relapses, no disability progression, stable imaging) on DMT should continue their current DMT unless the patient and physician decide a trial off therapy is warranted (Level B).
- Clinicians may advise discontinuation of DMT in people with SPMS who do not have ongoing relapses (or gadolinium enhanced lesions on MRI activity) and have not been ambulatory (EDSS 7 or greater) for at least 2 years (Level C).

#### In people with RRMS, are DMTs superior to placebo or other DMTs in preventing disease progression as measured by in-study disease progression measures?

- The following DMTs are more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): daclizumab HYP,<sup>20</sup> dimethyl fumarate,<sup>18,21</sup> fingolimod,<sup>9,10</sup> IFN- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g IM weekly,<sup>22,32</sup> IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly,<sup>11</sup> mitoxantrone,<sup>23</sup> natalizumab,<sup>12</sup> pegylated IFN,<sup>24</sup> and teriflunomide.<sup>26,33</sup> See safety note on page 791.
- The following DMTs are more effective than other DMTs in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): alemtuzumab (vs IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly) <sup>15,29</sup> and ocrelizumab (vs IFN-  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly).<sup>13</sup>
- Cladribine<sup>14</sup> is probably more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (moderate confidence).
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (low confidence): glatiramer acetate<sup>18,34,35</sup> and pulsed corticosteroids added to IFN- $\beta$ -1a IM once weekly

- Fingolimod is possibly no more effective than IFN- $\beta$ -1a IM weekly in reducing the risk of disability progression over 1 year (low confidence).<sup>16</sup>
- IFN- $\beta$ -1a is possibly no more effective than glatiramer acetate in reducing the risk of disability progression over 3 years (low confidence).

In people with RRMS who experience disease activity while on a DMT, is changing to a different DMT superior to continuing the present DMT in terms of relapse rate and MRI detected T2 or gadolinium-enhanced lesion activity?

- For individuals with RRMS who experienced a relapse on IFN- $\beta$  or glatiramer acetate, alemtuzumab is more effective than IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times per week in reducing the ARR, the relapse risk, disability progression, and risk of new or enlarging T2 lesions over 2 years (high confidence).<sup>15</sup>
- In individuals with RRMS who experience 1 or more relapses in the preceding 12 months on IFN- $\beta$ , adding natalizumab is more effective than adding placebo in decreasing the risk of relapse over 2 years, the ARR, the risk of disability progression over 2 years, and the risk of new or enlarging T2 lesions at 1 year (high confidence).<sup>e3</sup>
- In individuals with RRMS who experienced one or more relapses in the preceding 12 months on glatiramer acetate, there is insufficient evidence to determine the efficacy of natalizumab added to glatiramer acetate compared with placebo added to glatiramer acetate in decreasing the risk of relapse at 6 months (very low confidence).<sup>e4</sup>
- Natalizumab added to glatiramer acetate is probably more effective than placebo added to glatiramer acetate in decreasing the cumulative number of new or enlarging T2 lesions at 6 months (moderate confidence).<sup>e4</sup>
- Note that natalizumab is not presently approved/ recommended as an add-on therapy to other DMTs owing to potential safety concerns associated with combined use of this medication.

In people with progressive MS, are DMTs superior to placebo or other DMTs as measured by relapse rate or in-study disease progression?

- The following DMTs are probably more effective than placebo in reducing the risk of relapse in people with progressive MS (moderate confidence): IFN- $\beta$ -1a 60  $\mu$ g IM weekly (SPMS)<sup>e7</sup> and mitoxantrone (worsening RRMS and SPMS).<sup>e8</sup>
- There is insufficient evidence to determine the efficacy of the following DMTs compared with placebo in reducing the risk of relapse in people with progressive MS (very low confidence): azathioprine,<sup>38</sup> immunoglobulins,<sup>e9,e10</sup> and methotrexate (chronic progressive MS, older terminology that is undefined but included present PPMS and SPMS disease types).<sup>e11</sup> There is insufficient evidence to determine the efficacy of high-dose corticosteroids compared with low-dose corticosteroids<sup>e12</sup> in reducing the risk of relapse in people with SPMS (very low confidence).
- The following DMTs are probably more effective than placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (RRMS or SPMS; moderate confidence): mitoxantrone (worsening RRMS and SPMS)<sup>e13</sup> and ocrelizumab (PPMS).<sup>e14</sup>
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (low confidence): cladribine (SPMS),<sup>e15</sup> fingolimod (PPMS),<sup>e16</sup> glatiramer acetate (progressive forms of MSe<sup>17</sup> and PPMS<sup>e18</sup>), IFN- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g IM weekly (SPMS<sup>e7</sup> and PPMS<sup>e19</sup>), IFN- $\beta$ -1a subcutaneous 3

times per week (SPMS),e20 IFN-β-1b subcutaneous alternate day (SPMSe5,e6 and PPMSe21), and rituximab (PPMS).e22

- There is insufficient evidence to determine the efficacy of the following DMTs relative to placebo in reducing the risk of instudy disability progression in people with progressive MS (very low confidence): azathioprine,<sup>38</sup> corticosteroids added to mitoxantrone,<sup>e23</sup> cyclophosphamide,<sup>e24,e25</sup> immunoglobulins, <sup>e9,e10</sup> and methotrexate (CPMS [PPMS]).<sup>e11</sup>

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020) am 03.02.2020**

#	Suchfrage
1	[mh "multiple sclerosis"]
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to Feb 2020

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.02.2020**

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	((ms[ti]) OR rms[ti]) OR rrms[ti] OR spms[ti]
4	multiple scleros*[tiab]
5	(#2) OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	(#1) OR (#6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of

#	Suchfrage
	care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
9	(#8) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.02.2020

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL.** Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* 2019;35(8):1371-1378.
2. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15\\_AM-RL-IV\\_TH-Ergaenzung\\_Alemtuzumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19\\_Geltende-Fassung\\_Fingolimod\\_D-157\\_D-198.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Fampridin\\_D-013.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02_Geltende-Fassung_Fampridin_D-013.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin

- (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07\\_Geltende-Fassung\\_Dimethylfumarat\\_D-100.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21\\_Geltende-Fassung\\_Cladribin\\_D-327.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf).
  10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-425/2019-06-20\\_Geltende-Fassung\\_Fingolimod\\_D-412.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-425/2019-06-20_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-412.pdf).
  11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20\\_Geltende-Fassung\\_Teriflunomid\\_D-078.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf).
  12. **He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al.** Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(3):Cd009882. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>.
  13. **Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al.** Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017;7(3):e013430.
  14. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(11):Cd009333. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub3>.
  15. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>.
  16. **Li H, Hu F, Zhang Y, Li K.** Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 28.05.2019 [Epub ahead of print].
  17. **Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al.** Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32(9):813-826.
  18. **McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al.** Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;29:55-61.

19. **Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al.** Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol* 2018;18(1):162.
20. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
21. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):789-800.
22. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [online]. Minneapolis (USA): American Academy of Neurology; 2018. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://download.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/PermaLink/WNL/A/WNL\\_2018\\_04\\_19\\_RAEGRANT\\_NEUROLOGY2017835181R1\\_SDC3.pdf](https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/WNL/A/WNL_2018_04_19_RAEGRANT_NEUROLOGY2017835181R1_SDC3.pdf).
23. **Riera R, Porfirio GJM, Torloni MR.** Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd011203. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>.
24. **Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL.** Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(8):1361-1371.
25. **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al.** A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127960.
26. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(9):Cd011381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>.
27. **Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al.** The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PLoS One* 2016;11(9):e0163296.
28. **Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:322-328.
29. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(4):Cd011076. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>.

30. **Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(11):Cd010968. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>.

