

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Celgene GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1)	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS2)	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9HPT	9-Hole Peg Test
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ARR	Jährliche Schubrate (annualized relapse rate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMT	Verlaufsmodifizierende Therapie (disease-modifying therapy)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOT	End-of-Treatment
GdE	Gadolinium-anreichernd (gadolinium enhancing)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IFN	Interferon
IPD	Individuelle Patientendaten
KI	Konfidenzintervall
LCLA	Low Contrast Letter Acuity
LS-MD	Least-Squares-Mittelwertdifferenz
MCS	Mental Composite Score
MHCS	Mental Health Composite Score
MID	Minimal Important Difference
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQoL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
NYHA	New York Heart Association
p. o.	Per oral
PCS	Physical Composite Score
PHCS	Physical Health Composite Score
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose (relapsing multiple sclerosis)
RR	Risk Ratio
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)
s. c.	Subkutan
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Short Form 36
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System-Organ-Klasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T25FW	Timed 25-Foot Walk
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene GmbH
Anschrift:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene Europe B.V.
Anschrift:	Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ozanimod
Handelsname:	Zeposia®
ATC-Code:	L04AA38
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ozanimod ist ein neuartiges, orales, zielgerichtetes Multiple-Sklerose(MS)-Therapeutikum, das hoch selektiv an die Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Subtypen S1P₁ und S1P₅ bindet. Die dadurch bedingte Modulation des S1P-Signalwegs führt in der Folge zu einer (reversiblen) Retention von Lymphozyten in den peripheren Lymphorganen und damit zu einer verringerten Infiltration des Zentralnervensystems (ZNS) mit autoreaktiven T-Zellen. Auf diese Weise reduziert Ozanimod die für RRMS typische Entzündung sowie die damit einhergehende Symptomatik. Im Gegensatz zu klassischen Immunsuppressiva mit depletierendem Ansatz, vermindert Ozanimod zudem vornehmlich den Anteil derjenigen Lymphozyten, denen ein wesentlicher Anteil am pathologischen Prozess der MS zugeschrieben wird, während die Immunabwehr weitgehend unbeeinflusst bleibt.

Es gibt zudem Hinweise, dass Ozanimod nach Überqueren der Blut-Hirn-Schranke über die Bindung an S1P-Rezeptoren im ZNS einen neuroprotektiven Effekt vermittelt und dadurch langfristige Schäden wie Gliose und neuronale Degeneration potentiell reduziert. Patienten unter Ozanimod zeigten beispielsweise in der Phase-2-Studie Radiance Part A sowie in den Phase-3-Studien Radiance Part B und Sunbeam eine im Vergleich zum Ausgangswert reduzierte Neurofilament-Konzentration im Serum. Neurofilament-Proteine werden bei der Schädigung von Nervenzellen freigesetzt und gelten daher als verlässlicher Marker für neuronale Schäden und Degeneration.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ozanimod ist nach oraler Einnahme unmittelbar aktiv und wird zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, welche die gleiche Selektivität für S1P₁ und S1P₅ aufweisen. Die zwei Hauptmetaboliten, CC112273 und CC1084037, umfassen gemeinsam mit Ozanimod 94 % der aktiven Substanz im Menschen (Ozanimod: 6 %, CC112273: 73 %, CC1084037: 15 %) und unterscheiden sich von Ozanimod lediglich durch ihre Pharmakokinetik.

Im Gegensatz zu anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren bindet Ozanimod nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß an die S1P-Subtypen, S1P₂, S1P₃ und S1P₄. Dadurch umgeht Ozanimod eine Reihe von Effekten, die sich negativ auf das Sicherheitsprofil auswirken können. Ozanimod zeichnet sich im Vergleich zu anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren insbesondere durch ein verbessertes Sicherheitsprofil aus. Die Erfahrung mit Ozanimod aus den zwei großen Phase-3-Studien Sunbeam und Radiance Part B zeigt, dass für Patienten ohne kardiale Vorbelastung eine Anwendung ohne initiales Monitoring verhältnismäßig ist. Eine eingehende sechsstündige Überwachung, wie sie vor Beginn der Therapie mit Fingolimod vorgeschrieben ist, muss bei der Anwendung von Ozanimod nur bei denjenigen Patienten erfolgen, bei denen sich Anzeichen für eine solche kardiale Vorbelastung bereits in der Vorgeschichte finden oder bei einem initial durchgeführten EKG festgestellt werden. Basierend auf den Ausschlusskriterien von Sunbeam und Radiance Part B ist Ozanimod bei kardial vorbelasteten Patienten wie z. B. Patienten mit einem Myokardinfarkt, einer instabilen Angina pectoris, einem AV-Block zweiten oder dritten Grades oder einer bestehenden Verlängerung des QT-Intervalls kontraindiziert um etwaigen Sicherheitsbedenken bei Hochrisiko-Populationen zu begegnen.

Durch den transienten Effekt von Ozanimod besteht zudem eine deutlich bessere Steuerbarkeit der Therapie, vor allem im Hinblick auf potentielle Risiken wie Lymphopenien, Diese sind auch durch die veränderte Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit des Moleküls weniger stark ausgeprägt als bei anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren. Des Weiteren sind bestimmte Nebenwirkungen, insbesondere grippeähnliche Symptome, wie sie typischerweise bei der Anwendung von Interferonen auftreten, durch den Wirkmechanismus von Ozanimod nicht zu erwarten und sind auch in den Studien kaum aufgetreten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Zeposia [®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde	20.05.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RRMS1)	<u>IFN β-1a</u> oder IFN β -1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
	Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (RRMS2)	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, ein <u>Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a</u> oder IFN β -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. IFN: Interferon; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Laut Fachinformation von Zeposia[®] ist Ozanimod zugelassen zur Anwendung

„bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS*) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde“.

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen und dabei als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die folgenden Therapien festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 1) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**):

Interferon (IFN) β -1a oder IFN β -1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

- 2) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (**RRMS2**):

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

Als vorbehandelte Patienten gelten hierbei solche Patienten, die eine angemessene (Vor-) Behandlung von i. d. R. 6 Monaten erhalten haben.

Aus den vom G-BA vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten der zVT wählt die Celgene GmbH (im Weiteren: Celgene) die folgenden Therapien zum Nachweis des Zusatznutzens von Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung:

- **RRMS1: IFN β -1a**
- **RRMS2: Wechsel auf IFN β -1a**

Celgene folgt demnach der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod zur Behandlung der RRMS basieren auf der Auswertung der beiden Studien Radiance Part B und Sunbeam.

Bei Radiance Part B und Sunbeam handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit schubförmiger MS (*relapsing MS*, RMS). In den beiden Studien wurden zwei Ozanimod-Dosierungen 1 × täglich verabreicht und mit der Anwendung einer aktiven Kontrolle, IFN β-1a 30 µg intramuskulär (i.m.) 1 × wöchentlich, verglichen. Von den beiden untersuchten Ozanimod-Dosierungen, 1 mg und 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid, gelangte die 1-mg-Dosierung zur Zulassung und wird im Folgenden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in kurzem Zeitabstand in denselben Regionen durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Weil Radiance Part B und Sunbeam nahezu identische Ein- und Ausschlusskriterien und Prüfpläne zugrunde lagen, weisen die Studienpopulationen eine hohe Homogenität auf. Dies ermöglicht es, nahezu alle Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte als Meta-Analyse zusammenzuführen. Radiance Part B und Sunbeam unterscheiden sich in der Studiendauer: Während die Beobachtungsdauer in Sunbeam beendet wurde, als der letzte Patient für mindestens 12 Monate behandelt worden war, betrug die Beobachtungszeit für jeden eingeschlossenen Patienten in Radiance Part B genau 24 Monate.

Um die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbarsten Evidenz durchzuführen, wurde der IPD-Meta-Analyse die größte Schnittmenge an verfügbaren Daten aus den beiden RCT zugrunde gelegt und der Zeitraum bis einschließlich Monat 12 analysiert. Sowohl in Radiance Part B als auch Sunbeam stehen zu diesem Zeitpunkt vollständige Informationen für alle Patienten zur Verfügung. Da ein Teil der Patienten in Sunbeam über diesen Zeitraum hinaus behandelt wurde, wurde bei der Zusammenfassung der jährlichen Schubrate (*annualized relapse rate*; ARR) und bei Ereigniszeitanalysen, d. h. bei Analysemethoden, die eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Einzelstudien ermöglichen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sämtliche bis zum Ende der Behandlungsphase (End-of-Treatment, EOT) verfügbaren Informationen in der Analyse berücksichtigt.

RRMS1

In der Teilpopulation RRMS1, d. h. bei erwachsenen 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, zeigte die Behandlung mit Ozanimod gegenüber der zVT die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine deutliche Reduktion der **jährlichen Schubrate** (ARR) bis EOT (Rate Ratio [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)]: 0,62 [0,50; 0,76]).
- Eine deutliche Reduktion der Anzahl **Gadolinium-anreichernder (*gadolinium enhancing*, GdE) Läsionen** zu Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,28; 0,52]) sowie der Anzahl an **T2-Läsionen** bis Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]).
- Eine deutliche Verminderung der Hirnatrophie, sichtbar an einer signifikant niedrigeren prozentualen Abnahme des **normalisierten Hirnvolumens** (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MD) [95 %-KI]: 0,15 % [0,08; 0,23]), der **kortikalen grauen Substanz** (LS-MD [95 %-KI]: 0,73 % [0,63; 0,82]) sowie des **Thalamusvolumens** (LS-MD [95 %-KI]: 0,34 % [0,16; 0,52]) nach 12 Monaten.¹ Die Abnahme der kortikalen grauen Substanz war zudem im Ausmaß klinisch relevant.
- Eine Verminderung der **Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit** gemessen anhand der Veränderung des Symbol-Digit-Modalities-Tests (SDMT)-Scores nach 12 Monaten (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,36]).
- Eine Verbesserung der **krankheitsspezifischen Lebensqualität** gemessen anhand der Veränderung des Physical Health Composite Scores (PHCS) des Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54) nach 12 Monaten (SMD [95 %-KI]: 0,15 [0,05; 0,25]).
- Eine moderate Verbesserung der **generischen Lebensqualität** mit klinisch relevantem Ausmaß gemessen anhand des Anteils der Patienten, die sich gegenüber Baseline im Physical Composite Score (PCS) des Short Form 36 (SF-36) nach 12 Monaten um ≥ 5 Punkte verschlechtert hatten (Risk Ratio (RR) [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,95]).
- Eine deutliche Verringerung der **Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen** (UE) (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,73; 0,84]); zudem eine erhebliche Vermeidung von UE der bevorzugten Begriffen (Preferred Terms, PT) „**Grippeähnliche Erkrankung**“ (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,07; 0,13]) und „**Fieber**“ (RR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,41]) und damit

¹ Abweichend zu anderen Endpunkten mit kontinuierlichen Messwerten, erfolgt die Darstellung der hirnatrophischen Endpunkte primär über die Meta-Analyse der LS-MD, da diese einfacher interpretierbar und daher für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung ist als die üblicherweise für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogene SMD.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einhergehend eine bedeutsame Vermeidung von UE aus der System-Organ-Klasse (System Organ Class, SOC) „**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**“ (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,15; 0,23]).

Bewertungsrelevante Unterschiede zu Ungunsten von Ozanimod zeigten sich nicht.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1)

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β -1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Mortalität Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	<i>Bis Monat 12 keine Todesfälle</i>	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschübe ARR (0 – EOT)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,62 [0,50; 0,76]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
<i>Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn¹</i>	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,28; 0,52]		
<i>Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn¹</i>	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]		
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg \geq 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) (0 – EOT)	HR [95 %-KI]: 1,26 [0,77; 2,06]	Zusatznutzen nicht belegt	–
<i>Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamthirnvolumen¹</i>	LS-MD [95 %-KI]: 0,15 % [0,08; 0,23]		
<i>Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz¹</i>	LS-MD [95 %-KI]: 0,73 % [0,63; 0,82]		
<i>Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens¹</i>	LS-MD [95 %-KI]: 0,34 % [0,16; 0,52]		
Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA Veränderung des MSFC z-Scores	SMD [95 %-KI]: 0,04 [–0,06; 0,14]	Zusatznutzen nicht belegt	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β -1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	SMD [95 %-KI]: 0,03 [-0,07; 0,13]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des T25FW-Scores	SMD [95 %-KI]: 0,02 [-0,09; 0,12]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des 9HPT-Scores	SMD [95 %-KI]: -0,01 [-0,11; 0,09]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B, 0 – 24 Monate)	SMD [95 %-KI]: 0,01 [-0,14; 0,16]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam)	SMD [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,36]	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %)	SMD [95 %-KI]: 0,00 [-0,11; 0,10]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54			
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: 0,15 [0,05; 0,25]	Nicht quantifizierbar	Beleg
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: 0,04 [-0,06; 0,14]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36			
Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte	RR [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,95]	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte	RR [95 %-KI]: 0,96 [0,80; 1,14]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse ³	RR [95 %-KI]: 0,78 [0,73; 0,84]		
SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	RR [95 %-KI]: 0,19 [0,15; 0,23]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PT „Grippeähnliche Erkrankung“	RR [95 %-KI]: 0,09 [0,07; 0,13]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PT „Fieber“	RR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,41]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SOC „Untersuchungen“	RR [95 %-KI]: 1,68 [1,22; 2,30] RR(i) ² [95 %-KI]: 0,60 [0,43; 0,82]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β -1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ ¹	RR [95 %-KI]: 2,00 [1,11; 3,60] RR(i) ² [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,90]		
PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ ¹	RR [95 %-KI]: 3,14 [1,43; 6,91] RR(i) ² [95 %-KI]: 0,32 [0,14; 0,70]		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: 1,21 [0,68; 2,15]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: 0,51 [0,24; 1,08]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR [95 %-KI]: 0,75 [0,41; 1,38]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse ⁴	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,52; 2,41]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
<p>¹) Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend</p> <p>²) RR(i): Umgedrehte Effektrichtung zur besseren Vergleichbarkeit des Effekts</p> <p>³) Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage</p> <p>⁴) Folgende Ereignisse wurden als UESI ausgewertet: schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore, kardiale Störungen; pulmonale Funktionsstörungen; ophthalmologische Anomalien; Leberanomalien</p> <p>Sämtliche Ergebnisse beziehen sich (sofern nicht anders angegeben) auf die Auswertung der IPD-Meta-Analyse für den Zeitraum 0 – 12 Monate.</p> <p>T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>); ARR: Jährliche Schubrate (<i>annualized relapse rate</i>); EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (<i>gadolinium enhancing</i>); HR: Hazard Ratio; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; LS-MD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR(i): invertiertes Risk Ratio; RR: Risk Ratio; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (nach Hedges' g); SOC: System-Organ-Klasse</p>			

RRMS2

In der Teilpopulation RRMS2, d.h. bei erwachsenen Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, zeigte die Behandlung mit Ozanimod gegenüber der zVT die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine große Reduktion der **jährlichen Schubrate** (ARR) bis EOT (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,23; 0,61]).
- Eine deutliche Reduktion der Anzahl **GdE-Läsionen** zu Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,28]) sowie der Anzahl an **T2-Läsionen** bis Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,30; 0,64]).
- Eine deutliche Verminderung der Hirnatrophie, sichtbar an einer signifikant niedrigeren prozentualen Abnahme des **normalisierten Hirnvolumens** (LS-MD [95 %-KI]: 0,29 % [0,09; 0,48]), der **kortikalen grauen Substanz** (LS-MD [95 %-KI]: 0,83 % [0,53; 1,12]) sowie des **Thalamusvolumens** (LS-MD [95 %-KI]: 0,67 % [0,25; 1,09]) nach 12 Monaten.² Die Abnahme der kortikalen grauen Substanz war zudem im Ausmaß klinisch relevant.
- Eine moderate Verringerung der **Gesamtrate an UE** (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,94]); zudem eine bedeutsame Vermeidung von UE des PT „**Grippeähnliche Erkrankung**“ (RR [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,30]) und damit einhergehend eine erhebliche Vermeidung von UE aus der System-Organ-Klasse (System Organ Class, SOC) „**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**“ (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,50]).

Bewertungsrelevante Unterschiede zu Ungunsten von Ozanimod zeigten sich nicht.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 1-8.

² Abweichend zu anderen Endpunkten mit kontinuierlichen Messwerten, erfolgt die Darstellung der hirnatrophischen Endpunkte primär über die Meta-Analyse der LS-MD, da diese einfacher interpretierbar und daher für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung ist als die üblicherweise für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogene SMD.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS2)

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β -1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Mortalität			
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	<i>Bis Monat 12 keine Todesfälle</i>	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschübe			
ARR (0 – EOT)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,23; 0,61]	Erheblicher Zusatznutzen	Beleg
<i>Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn¹</i>	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,28]		
<i>Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn¹</i>	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,30; 0,64]		
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS		Zusatznutzen nicht belegt	–
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg \geq 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) (0 – EOT)	HR [95 %-KI]: 4,55 [0,84; 24,63]		
<i>Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen¹</i>	LS-MD [95 %-KI]: 0,29 % [0,09; 0,48]		
<i>Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz¹</i>	LS-MD [95 %-KI]: 0,83 % [0,53; 1,12]		
<i>Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens¹</i>	LS-MD [95 %-KI]: 0,67 % [0,25; 1,09]		
Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA		Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSFC z-Scores	SMD [95 %-KI]: 0,08 [–0,19; 0,36]		
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	SMD [95 %-KI]: 0,20 [–0,08; 0,47]		
Veränderung des T25FW-Scores	SMD [95 %-KI]: –0,14 [–0,43; 0,14]		
Veränderung des 9HPT-Scores	SMD [95 %-KI]: 0,06 [–0,22; 0,34]		
Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B, 0 – 24 Monate)	SMD [95 %-KI]: 0,07 [–0,35; 0,50]		
Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam)	SMD [95 %-KI]: 0,11 [–0,29; 0,50]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β -1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100%)	SMD [95 %-KI]: 0,20 [-0,09; 0,48]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54			
Veränderung des MSQoL-54- Summenscores PHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: 0,13 [-0,15; 0,41]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSQoL-54- Summenscores MHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: 0,18 [-0,10; 0,45]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36			
Verschlechterung des SF-36-Summen- scores PCS um ≥ 5 Punkte	RR [95 %-KI]: 0,96 [0,53; 1,74]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Verschlechterung des SF-36-Summen- scores MCS um ≥ 5 Punkte	RR [95 %-KI]: 1,02 [0,63; 1,66]	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse ²	RR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,94]		
SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,50]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PT „Grippeähnliche Erkrankung“	RR [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,30]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: 1,28 [0,30; 5,37]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: 0,57 [0,13; 2,45]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR [95 %-KI]: 0,69 [0,20; 2,42]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse ³	RR [95 %-KI]: 0,42 [0,07; 2,65]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
¹⁾ Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend ²⁾ Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β -1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<p>³⁾ Folgende Ereignisse wurden als UESI ausgewertet: schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore, kardiale Störungen; pulmonale Funktionsstörungen; ophthalmologische Anomalien; Leberanomalien</p> <p>Sämtliche Ergebnisse beziehen sich (sofern nicht anders angegeben) auf die Auswertung der IPD-Meta-Analyse für den Zeitraum 0 – 12 Monate.</p> <p>T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>); ARR: Jährliche Schubrate (<i>annualized relapse rate</i>); EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (<i>gadolinium enhancing</i>); HR: Hazard Ratio; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; LS-MD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Risk Ratio; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (nach Hedges' g); SOC: System-Organ-Klasse</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	RRMS1	ja
	RRMS2	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ozanimod ist das erste Arzneimittel zur Behandlung der RRMS, das 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 zeigt. Im Einzelnen ermöglicht die Behandlung mit Ozanimod:

- eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) im Vergleich zu IFN β -1a und damit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung,
- ein gegenüber IFN β -1a vergleichbares Risiko für das Auftreten einer bestätigten Behinderungsprogression,
- eine Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit im Vergleich zu IFN β -1a (RRMS1),
- eine gegenüber IFN β -1a vergleichbare (RRMS2) bzw. im Hinblick auf körperliche Aspekte sogar verbesserte (RRMS1) krankheitsspezifische und generische Lebensqualität sowie
- ein positiveres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als das bereits risikoarme IFN β -1a, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von grippeähnlicher Erkrankung (RRMS1 + RRMS2) und Fieber (RRMS1).

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 fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten, d.h. für die Mehrzahl der Patienten in der Zielpopulation, und die orale Darreichungsform ist Ozanimod zudem mit einer vergleichsweise geringen therapeutischen Last verbunden, was vorteilhaft für die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der MS-Therapie ist.

Der Zusatznutzen von Ozanimod wurde auf Grundlage der beiden großen Phase-3-RCT Radiance Part B und Sunbeam bestimmt, deren Ergebnisse mit Hilfe einer IPD-Meta-Analyse 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 **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Eine detaillierte Begründung für die Bewertung des Zusatznutzens findet sich in den folgenden Abschnitten.

RRMS1

Mortalität

Im gesamten Behandlungsverlauf ist 1 Patient in RRMS1 verstorben (im Ozanimod-Arm von Radiance Part B), wobei kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde. Bis Monat 12 waren keine Todesfälle aufgetreten.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Ozanimod in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) sowie Behinderungsprogression gemessen anhand Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) / Low Contrast Letter Acuity (LCLA) bewertet.

Krankheitsschübe

Bezüglich des Auftretens von Krankheitsschüben konnte zu EOT für die Ozanimod-behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ARR im Vergleich zu IFN- β -1a-behandelten Patienten von 38 % beobachtet werden. Dieser deutliche Effekt zu Gunsten von Ozanimod bestand unabhängig vom gewählten Analysemodell (Negativ-Binomial vs. Poisson) und davon, ob auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt wurden.

Durch die deutliche Reduktion der Schubrate trägt Ozanimod zur Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms der Erkrankung bei.

Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels Magnetresonanztomografie (MRT) bestimmte Krankheitsaktivität bei Ozanimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter IFN β -1a. Sowohl die Anzahl an GdE-Läsionen als auch die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war zu bzw. bis Monat 12 unter Ozanimod statistisch signifikant und mit 62 % bzw. 43 % in deutlichem Ausmaß verringert.

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

In Bezug auf die Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS konnten zu EOT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So wurde in beiden Behandlungsgruppen bei insgesamt niedriger Ereignisrate eine vergleichbare Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) beobachtet. Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich in verschiedenen Sensitivitätsanalysen.

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Zusätzlich zur Erhebung über die EDSS wurde die Behinderungsprogression anhand des MSFC und in Kombination mit dem LCLA bestimmt. Hierbei ergab sich in der Studie Sunbeam bei der Veränderung der Einzeldomäne SDMT, d. h. bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit der Patienten, nach 12 Monaten ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β -1a im Ausmaß einer Verbesserung der SMD um 0,22.

In allen weiteren Einzeldomänen des MSFC/LCLA sowie auf Ebene der zusammengefassten z-Scores wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Neben der symptomatischen Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher klinischer Bedeutung. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang die Hirnatrophie, d. h. die Verringerung des Volumens entscheidender Hirnareale über die Zeit. In der IPD-Meta-Analyse zeigte sich hierzu, dass alle untersuchten Parameter der Hirnatrophie – normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen, Volumen der kortikalen grauen Substanz und Thalamusvolumen – zu Monat 12 unter Ozanimod in klinisch relevantem Ausmaß weniger stark verringert waren als unter IFN β -1a.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Ergänzend ergibt sich eine Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit. Für den SDMT ist die Aussagekraft der Nachweise geringfügig niedriger, da die Bewertung des Zusatznutzens hier ausschließlich auf den Ergebnissen einer Studie (Sunbeam) beruht. Bei allen übrigen Endpunkten, insbesondere auch bezüglich der ARR, bestehen auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Ozanimod mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens MSQoL-54 sowie des generischen Fragebogens SF-36 bestimmt. Die Auswertung des SF-36 erfolgte hierbei über die ersten 36 Items des MSQoL-54, die identisch zu den Items des SF-36 sind. Für die generische Lebensqualität wurde primär der Anteil der Patienten ausgewertet, die sich in den Summenscores Physical Composite Score (PCS) bzw. Mental Composite Score (MCS) um ≥ 5 Punkte verschlechtert hatten. Dieses Ansprechkriterium wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren regelmäßig als ausreichende Annäherung an eine Minimal Important Difference (MID) für den SF-36 anerkannt.

Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod in Bezug auf die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS nach 12 Monaten. Anhand des Ausmaßes der Verbesserung lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen, die Ergebnisse zeigen dennoch den positiven Effekt durch Ozanimod an (Ausmaß der Verbesserung der SMD: 0,15). Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores Mental Health Composite Score (MHCS) nach 12 Monaten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36*

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod bezüglich des Anteils der Patienten, die sich im SF-36-Summscore PCS um ≥ 5 Punkte verschlechtert hatten. Das relative Risiko einer entsprechenden Verschlechterung im Ozanimod-Arm war gegenüber der Behandlung mit IFN β -1a um 25 % vermindert; es ist daher von einem moderaten Therapieeffekt Ozanimods auf den SF-36-Summscore PCS auszugehen. Dieser positive Effekt bestätigte sich in der Analyse der Veränderung des SF-36-Summscores PCS, in der nach 12 Monaten ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Im SF-36-Summscore MCS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Lebensqualität eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, erkennbar an der moderaten Verringerung des relativen Risikos für eine Verschlechterung des SF-36-Summscores PCS. Ergänzend ergibt sich eine Verbesserung des MSQoL-54-Summscores PHCS. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist in der Nutzendimension Lebensqualität von einem **Beleg** auf einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß nach § 5 Abs. 7 Nr. 3 der AM-NutzenV als **gering** zu quantifizieren ist.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bewertet. Des Weiteren wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von spezifischem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β -1a. Da die Gesamtrate der UE sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält, ist dieses Ergebnis jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Bei der Betrachtung der UE auf Ebene der SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort“. Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war unter Ozanimod um 81 % niedriger als unter IFN β -1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf Unterschiede in den beiden PT „Grippeähnliche Erkrankung“ und „Fieber“ zurückzuführen, deren relatives Risiko unter Ozanimod mit 91 % bzw. 78 % ebenfalls erheblich vermindert war. Infolge der grippeähnlichen Erkrankung brachen 10 Patienten im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IFN- β -1a-Arm zudem die Therapie ab während dies bei keinem Patienten unter Ozanimod der Fall war.

Weiterhin wurde für die SOC „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Ozanimod beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen geht in diesem Fall insbesondere auf Unterschiede in den beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ zurück, bei denen es sich um Laborwerte und damit um per se nicht patientenrelevante Endpunkte handelt. Dementsprechend werden die Ereignisse dieser SOC nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) waren im untersuchten Zeitraum nur sehr wenige aufgetreten; statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β -1a wurden hierbei nicht beobachtet. Als Nebenanalyse wurde anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zudem untersucht, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen. Auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkung eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT, die insbesondere auf einer bedeutsamen Vermeidung von grippeähnlichen Erkrankungen und Fieber beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Nebenwirkungen von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Der Therapieeffekt ist zudem über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, tatsächliche Effektmodifikationen konnten nicht identifiziert werden. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig erscheinen lassen, liegen ausschließlich für die Ergebnisse des SDMT vor, der nur in einer der beiden Studien erhoben wurde (Aussagesicherheit hier: Hinweis statt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beleg). Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ozanimod in der Teilpopulation RRMS1. Insbesondere führt die Anwendung von Ozanimod zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von klinischen Schüben, was mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist. Des Weiteren vermindert Ozanimod die negativen Auswirkungen der RRMS auf die physischen Aspekte der generischen Lebensqualität. Schließlich ist auch das Risiko von grippeähnlicher Erkrankung und Fieber unter Ozanimod erheblich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung anderer, d. h. nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit in Teilpopulation **RRMS1** entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod auszugehen.

RRMS2

Mortalität

Im Verlauf der Behandlungsphase der beiden relevanten Studien war in Teilpopulation RRMS2 kein Patient verstorben.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Ozanimod in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS sowie Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA bewertet.

Krankheitsschübe

Bezüglich des Auftretens von Krankheitsschüben konnte zu EOT für die Ozanimod-behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ARR im Vergleich zu IFN- β -1a-behandelten Patienten von 62 % beobachtet werden. Dieser große Effekt zu Gunsten von Ozanimod bestand unabhängig vom gewählten Analysemodell (Negativ-Binomial vs. Poisson) und davon, ob auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt wurden.

Durch die große Reduktion der Schubrate trägt Ozanimod zur Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms der Erkrankung bei.

Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels MRT bestimmte Krankheitsaktivität bei Ozanimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter IFN β -1a. Sowohl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Anzahl an GdE-Läsionen als auch die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war zu bzw. bis Monat 12 unter Ozanimod statistisch signifikant und mit 89 % bzw. 56 % in großem Ausmaß verringert.

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

In Bezug auf die Behinderungsprogression gemessen anhand der EDSS konnten zu EOT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So wurde in beiden Behandlungsgruppen bei insgesamt niedriger Ereignisrate eine vergleichbare Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) beobachtet. Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich in verschiedenen Sensitivitätsanalysen.

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Bei der Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC und LCLA ergaben sich weder auf Ebene der zusammengefassten z-Scores noch auf Ebene der Einzeldomänen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Neben der symptomatischen Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher klinischer Bedeutung. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang die Hirnatrophie, d. h. die Verringerung des Volumens entscheidender Hirnareale über die Zeit. In der IPD-Meta-Analyse zeigte sich hierzu, dass alle untersuchten Parameter der Hirnatrophie – normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen, Volumen der kortikalen grauen Substanz und Thalamusvolumen – zu Monat 12 unter Ozanimod in klinisch relevantem Ausmaß weniger stark verringert waren als unter IFN β -1a.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Ozanimod mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens MSQoL-54 sowie des generischen Fragebogens SF-36 bestimmt (vgl. RRMS1).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54*

Bezüglich der Veränderung der MSQoL-54-Summscores PHCS und MHCS zeigten sich nach 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität, gemessen als Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der SF-36-Summscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt konnten bezüglich der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** von Ozanimod in der Nutzendimension Lebensqualität **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE), der schweren UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bewertet. Des Weiteren wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von spezifischem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β -1a. Da die Gesamtrate der UE sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält, ist dieses Ergebnis jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Bei der Betrachtung der UE auf Ebene der SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war unter Ozanimod um 73 % niedriger als unter IFN β -1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf Unterschiede im PT „Grippeähnliche Erkrankung“ zurückzuführen, dessen relatives Risiko unter Ozanimod mit 90 % ebenfalls erheblich vermindert war.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse*

UESI waren im untersuchten Zeitraum nur sehr wenige aufgetreten; statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β -1a wurden hierbei nicht beobachtet. Als Nebenanalyse wurde anhand der C-SSRS zudem untersucht, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen; auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkung eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die insbesondere auf einer bedeutsamen Vermeidung von grippeähnlichen Erkrankungen beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Nebenwirkungen von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Der Therapieeffekt ist zudem über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, tatsächliche Effektmodifikationen konnten nicht identifiziert werden. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig erscheinen lassen, liegen nicht vor. Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ozanimod in der Teilpopulation RRMS2. Insbesondere führt die Anwendung von Ozanimod zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von klinischen Schüben, was mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist. Des Weiteren ist auch das Risiko von grippeähnlicher Erkrankung unter Ozanimod erheblich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung anderer, d. h. nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit in Teilpopulation **RRMS2** entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod auszugehen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Laut Fachinformation von Zeposia® ist Ozanimod angezeigt zur Anwendung

„bei erwachsenen Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde“.

Demnach besteht die Zielpopulation von Ozanimod aus erwachsenen Patienten, die an der schubförmig-remittierenden Form der MS leiden. Weiterhin muss eine durch klinischen Befund oder Bildgebung definierte aktive Erkrankung vorliegen (vgl. auch Einschlusskriterien der pivotalen Zulassungsstudien in Modul 4).

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch vom 08.04.2020 eine Aufteilung des Anwendungsgebietes entsprechend der Vorbehandlung und/oder der Krankheitsaktivität der Patienten vorgenommen (vgl. auch Abschnitt 1.4). Hieraus ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen bzw. Teilpopulationen:

- 1) Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**)
- 2) Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (**RRMS2**)

Zur Vereinfachung der Darstellung werden im Nutzendossier die Abkürzungen RRMS1 und RRMS2 zur Bezeichnung der beiden Zielpopulationen verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine frühzeitige Therapie der MS kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen

Derzeit besteht keine Möglichkeit zur Heilung der MS. Die Therapieziele der MS richten sich daher primär auf die Beschränkung der Krankheitsprogression und damit zusammenhängend auf die Verhinderung neuer bzw. die Linderung bestehender Symptome. Kernelement der derzeitigen MS-Behandlung sind die Wirkstoffe der verlaufsmodifizierenden Therapie (*disease-modifying therapy*, DMT). Hierbei hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass ein frühzeitiger Beginn der Therapie mit einem potenten DMT den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. Mit jedem Jahr, um das die Initiierung der DMT nach Beginn der Erkrankung verzögert wird, steigt bspw. das Risiko des Patienten eine bedeutsame Behinderungsprogression ($EDSS \geq 4$) zu erreichen.

Es fehlt an effektiven Therapien, die aufgrund geringerer Risiken früher eingesetzt werden können

Zum jetzigen Zeitpunkt erfolgt die verlaufsmodifizierende Therapie der RRMS vorwiegend mit Hilfe der Wirkstoffe der Basis- und der Eskalationstherapie.

Zur Gruppe der Basistherapien werden nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) insbesondere die parenteralen Wirkstoffe Glatirameracetat, IFN β -1a, IFN β -1b und Peg-IFN β -1a gezählt. Des Weiteren werden die oralen Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat den Basistherapeutika zugerechnet, deren Wirksamkeit in einem ähnlichen Bereich wie die der parenteralen Wirkstoffe gesehen wird, und die daher von der DGN in ähnlichen Situationen empfohlen werden. Die Gruppe der Eskalationstherapien wird hingegen durch Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab sowie die neueren Wirkstoffe Cladribin und Ocrelizumab gebildet.

Im Vergleich zu den Eskalationstherapeutika ist die Wirksamkeit der Basistherapeutika weniger stark ausgeprägt. Andererseits geht von ihnen auf Grund ihres vorteilhaften Sicherheitsprofil ein geringeres Risiko für die Patienten aus, weshalb sie sich besonders für den frühen Einsatz im Krankheitsverlauf sowie bei Patienten mit mildem Krankheitsverlauf etabliert haben.

Die bisher verfügbaren Eskalationstherapeutika hingegen gelten als hochwirksam, werden aber mit einer Reihe von teils schwerwiegenden bis hin zu tödlichen Nebenwirkungen assoziiert, was eine genaue Abwägung ihrer Anwendung erfordert. Aufgrund dessen werden die Wirkstoffe der Eskalationstherapie für die Behandlung von Patienten mit hochaktiver Erkrankung oder schwerem Krankheitsverlauf empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammengefasst besteht in der RRMS demnach ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatz nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird.

Gleichzeitig sollte ein solches Arzneimittel eine möglichst niedrige therapeutische Last für den Patienten bedeuten. Ziel der Verringerung der therapeutischen Last ist es einerseits eine hohe Therapieadhärenz des Patienten zu erreichen, um damit die Effektivität der MS-Therapie zu optimieren. Andererseits sollen die Einschränkungen der Lebensqualität, die der Patient durch die Arzneimitteltherapie erfährt, soweit wie möglich minimiert werden.

Ozanimod verbindet hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil

Ozanimod ist ein Wirkstoff, der den zuvor beschriebenen therapeutischen Bedarf nach einem hoch wirksamen Arzneimittel mit vorteilhaften Sicherheitsprofil decken kann. In den Zulassungsstudien zeigte Ozanimod eine gegenüber IFN β -1a deutlich überlegene Wirksamkeit – und dies unabhängig von der Krankheitsaktivität (vgl. Abschnitt 1.5).

Durch seine Wirkweise, die auf der reversiblen Retention von Lymphozyten in den Lymphknoten beruht, bietet Ozanimod eine gute Steuerbarkeit der Therapie. Zudem bestehen Hinweise, dass Ozanimod insbesondere die Anzahl derjenigen Lymphozyten-Subtypen reduziert, die zur Pathogenese der MS beitragen, während die Immunabwehr weitgehend unbeeinflusst bleibt.

Des Weiteren ermöglicht Ozanimod nach bisherigen Erkenntnissen durch Modulation der S1P-Achse im ZNS einen potentiell neuroprotektiven Effekt (vgl. Modul 2). Die Modulation der S1P-Achse wird mit einer verbesserten Prävention vor Demyelinisierung und einer stärkeren Remyelinisierung bereits geschädigter Axone in Verbindung gebracht.

Anders als die Wirkstoffe der Eskalationstherapie zeigt Ozanimod überdies keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder potentiellen Risiken, die seine Anwendungsmöglichkeiten einschränken. Das Sicherheitsprofil von Ozanimod ist insgesamt vorteilhaft und im Vergleich zu IFN β -1a in manchen Punkten sogar deutlich günstiger (vgl. Abschnitt 1.5).

Ozanimod ist als orale Darreichungsform verfügbar, die Anwendung erfolgt einmal täglich. Damit ermöglicht Ozanimod eine unkomplizierte und unaufwändige Anwendung durch den Patienten. Durch die Aufnahme einer stufenweisen Dosierung in die Fachinformation, wird der „*First-Dose*“-Effekt auf die Herzfrequenz im Vergleich zu Fingolimod deutlich abgeschwächt. Ein kardiales Monitoring wie bei Fingolimod ist daher bei der Einleitung der Ozanimod-Therapie für die Mehrzahl der Patienten nicht notwendig.

Im Gegensatz zu anderen MS-Wirkstoffen, die meist per Injektion oder Infusion verabreicht werden müssen, stellt die Anwendung von Ozanimod aufgrund der oralen, einmal täglichen Darreichung und der geringeren Monitoring-Auflagen eine deutlich geringere therapeutische Last für den Patienten dar. Die Auswirkungen dieser geringeren therapeutischen Last zeigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich einerseits an den sehr guten Therapieadhärenz-Raten in den Phase-3-Studien, andererseits auch an der im Vergleich zu IFN β -1a geringeren Rate von Therapieabbrüchen.

Ozanimod verbindet eine hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil, was einen breiten Einsatz der Substanz begünstigt. Gleichzeitig stellt Ozanimod durch die fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten, d. h. für die Mehrzahl der Patienten in der Zielpopulation, und die orale Darreichungsform eine vergleichsweise geringe therapeutische Last dar und verbessert dadurch die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der Therapie. Dies führt letztendlich zu einer Steigerung in der Effektivität der Behandlung und hilft die Lebensqualität der Patienten unter Therapie zu optimieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	RRMS1	180.636 (179.805 – 181.470)
	RRMS2	16.025 (15.778 – 16.275)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	RRMS1	RRMS1	Beträchtlich	180.636 (179.805 – 181.470)
	RRMS2	RRMS2	Beträchtlich	16.025 (15.778 – 16.275)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	RRMS1/RRMS2	Basierend auf 16 % MwSt.: Jahr 1: 24.411,65 ab Jahr 2: 24.391,01 Basierend auf 19 % MwSt.: Jahr 1: 25.082,12 ab Jahr 2: 25.060,90
1) Für die Arzneimittel der zVT ist der Preisstand gemäß Lauer-Taxe zum 15.06.2020 dargestellt, sodass die Preise inkl. 19 % MwSt. zu verstehen sind. Für Ozanimod wird mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe zum 15.07.2020 ein Preis inkl. 16 % MwSt. ausgewiesen, da zwischen dem 01.07.2020 und 31.12.2020 die geplante MwSt.-Absenkung gemäß des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes Anwendung findet. Um die Vergleichbarkeit der Preise zu gewährleisten, wird daher rechnerisch ein AVP inkl. 19 % MwSt. für Ozanimod ermittelt und zusätzlich angegeben. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	RRMS1/ RRMS2	IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex [®])	RRMS1/RRMS2	19.918,60
		IFN β -1a s. c. 44 μ g/0,5 ml (Rebif [®])	RRMS1/RRMS2	Jahr 1: 21.407,23 ab Jahr 2: 22.165,22
		Peg IFN β -1a s. c. 125 μ g/0,5 ml (Plegridy [®])	RRMS1/RRMS2	Jahr 1: 22.492,27 ab Jahr 2: 22.455,19
		IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon [®])	RRMS1/RRMS2	Jahr 1: 18.506,05 ab Jahr 2: 18.484,16
		IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia [®])	RRMS1/RRMS2	16.029,37
		Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone [®])	RRMS1/RRMS2	15.968,71
		Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone [®])	RRMS1/RRMS2	13.697,45
		Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift [®])	RRMS1/RRMS2	13.121,02
		Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS1/RRMS2	15.192,62
		Ocrelizumab (Ocrevus [®])	RRMS1	Jahr 1: 25.862,25 – 25.909,39 ab Jahr 2: 25.520,40 – 25.614,68
		Alemtuzumab i. v. 12 mg (Lemtrada [®])	RRMS2	Jahr 1: 53.347,24 Jahr 2: 31.984,12
		Fingolimod p. o. 0,5 mg (Gilenya [®])	RRMS2	Jahr 1: 22.385,53 ab Jahr 2: 22.134,26

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
		Natalizumab i. v. 300 mg (Tysabri®)	RRMS2	31.338,19

1) Für die Arzneimittel der zVT ist der Preisstand gemäß Lauer-Taxe zum 15.06.2020 dargestellt, sodass die Preise inkl. 19 % MwSt. zu verstehen sind. Für Ozanimod wird mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe zum 15.07.2020 ein Preis inkl. 16 % MwSt. ausgewiesen, da zwischen dem 01.07.2020 und 31.12.2020 die geplante MwSt.-Absenkung gemäß des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes Anwendung findet. Um die Vergleichbarkeit der Preise zu gewährleisten, wird daher rechnerisch ein AVP inkl. 19 % MwSt. für Ozanimod ermittelt und zusätzlich angegeben.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

µg: Mikrogramm; i. m.: Intramuskulär; i. v.: Intravenös; IFN: Interferon; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p. o.: Per oral; Peg: Pegyliert; s. c.: Subkutan

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4).

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Zeposia®.

Anwendungsgebiet

Ozanimod wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich, die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Zur Abschwächung des Ausmaßes der Herzfrequenzverringerung besteht für die Therapieeinleitung ein Dosissteigerungsschema an den Tagen 1 – 7, das im Detail in Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers beschrieben ist.

Gegenanzeigen

In den folgenden Fällen sollte Ozanimod nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche.
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse III/IV hatten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C).
- Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Überdosierung / Spezielle Notfallmaßnahmen

Patienten mit einer Überdosierung von Ozanimod sind auf Anzeichen und Symptome von Bradykardie zu überwachen, wobei dies auch eine Überwachung über Nacht einschließen kann. Regelmäßige Messungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks sind erforderlich und es sollten EKG durchgeführt werden. Der durch Ozanimod induzierte Herzfrequenzabfall kann durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Einleitung der Behandlung mit Ozanimod sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von MS besitzt.

Darüber hinaus enthält die Fachinformation keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Bei Ozanimod (Zeposia®) handelt es sich um ein Arzneimittel, dass der Verschreibungspflicht unterliegt.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Der EPAR von Ozanimod (Zeposia®) enthält in im Anhang gemäß Art. 127a folgende Angaben:

Allen Ärzten, die beabsichtigen Ozanimod zu verschreiben, muss ein Informationspaket für Angehörige der Gesundheitsberufe zur Verfügung gestellt werden, das Folgendes enthält:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Informationen darüber, wo sie die neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden;
- Checkliste für Ärzte;
- Leitfaden für Patienten / Pflegekräfte;
- Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.

Weitere Details zu den Informations- und Schulungsunterlagen finden sich in Abschnitt 3.4.

Informationen zum EU-Risk-Management-Plan

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im EPAR enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden potenziellen Risiken:

- Wichtige potenzielle Risiken:
 - Symptomatische Bradykardie
 - Schwerer Leberfunktionseinschränkung
 - Schwerwiegende opportunistische Infektionen einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie
 - Makulaödem
 - Maligne Erkrankungen
 - Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
 - Embryofetale Toxizität bei exponierten schwangeren Frauen
- Fehlende Informationen:
 - Langfristige kardiovaskuläre Auswirkungen
 - Auswirkungen nach Absetzen des Arzneimittels
 - Anwendung bei Patienten > 55 Jahre

Die hier genannten potenziellen Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ozanimod bekannt.

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.