



IQWiG-Berichte – Nr. 980

Ozanimod (multiple Sklerose) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-59
Version: 1.0
Stand: 13.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ozanimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-59

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jürgen Koehler, Bornheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bernhard Liebenhoff
- Gertrud Egger
- Reza Fathollah-Nejad
- Klaus Gossens
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ozanimod, Multiple Sklerose – Schubförmige Remittierende, Nutzenbewertung, NCT02047734, NCT02294058

Keywords: Ozanimod, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment, NCT02047734, NCT02294058

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	25
2.3.2.3 Ergebnisse	26
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	37
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	39
2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS	40
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien	40
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	40
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	44
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	44
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	44
2.4.2.3 Ergebnisse	45
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	56
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	58
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	60
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	61
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	63
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	63
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	63
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	63
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	63
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	68
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	68
3.2.1	Behandlungsdauer	69
3.2.2	Verbrauch	69
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	71
3.2.6	Versorgungsanteile	71
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	73
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
5	Literatur	78
Anhang A	– Ergebnisse der Studie RADIANCE B zu Monat 24.....	81
A.1	– Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS.....	81
A.2	– Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS.....	85
Anhang B	– Kaplan-Meier-Kurven zu den Studien RADIANCE B und SUNBEAM.....	88
B.1	– Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS.....	88
B.2	– Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS.....	90

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) 92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod	3
Tabelle 3: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a.....	17
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)	20
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a.....	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS).....	24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS).....	26
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 12 Monate	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)	28
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS).....	30
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS).....	38
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS).....	39

Tabelle 18: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	42
Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	45
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 12 Monate	46
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	47
Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	48
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	49
Tabelle 24: Subgruppen (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	57
Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS).....	59
Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS)	60
Tabelle 27: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	62
Tabelle 28: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	72
Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	74
Tabelle 31: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 24 Monate, Studie RADIANCE B	81
Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 24 Monate, Studie RADIANCE B	82
Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Studie RADIANCE B	83
Tabelle 34: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 24 Monate, Studie RADIANCE B	85

Tabelle 35: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT,
direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und
Patienten mit hochaktiver RRMS), Studie RADIANCE B 86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg \geq 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studie RADIANCE B, Teilpopulation der therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende).....	88
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg \geq 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studie SUNBEAM, Teilpopulation der therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende).....	89
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg \geq 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studien RADIANCE B, Teilpopulation der vorbehandelten mit hochaktiver RRMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende).....	90
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg \geq 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studie SUNBEAM, Teilpopulation vorbehandelten mit hochaktiver RRMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende)...	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAS	Bundesamt für soziale Sicherung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd-Läsion	Gadolinium-anreichernde-Läsion
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
9-HPT	9-Hole Peg Test
ICD-10-GM	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LCLA	Low Contrast Letter Acuity
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MHCS	Mental Health Composite Score (mentale Summenskala)
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQoL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
NTD	NeuroTransData
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test-3
PHCS	Physical Health Composite Score (körperliche Summenskala)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ozanimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ozanimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	Interferon beta-1a 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 ^b	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)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS
- Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

Der pU folgt der Festlegung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA und wählt für beide Fragestellungen Interferon (IFN)- β 1a als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

Ergebnisse zur Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS

In die Nutzenbewertung werden die Studien RADIANCE B und SUNBEAM eingeschlossen.

Studiendesign

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien RADIANCE B und SUNBEAM 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 IFN- β 1a bei Patientinnen und Patienten mit RRMS vergleicht. Beide Studien wurden etwa zeitgleich und weltweit in gleichen Regionen durchgeführt.

In die Studien eingeschlossen wurden erwachsene (18 bis 55 Jahre) Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss oder ≥ 1 Schub innerhalb 24 Monaten und ≥ 1 Gadolinium(Gd)-anreichernde-Läsion innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss hatten. Die Patientinnen und Patienten durften einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,0 und mussten eine diagnostizierte RRMS entsprechend der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 haben.

Insgesamt wurden in die beiden Studien 2666 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und randomisiert einer Behandlung mit 1 mg Ozanimod pro Tag (N = 881), 0,5 mg Ozanimod pro Tag (N = 894) oder 30 μ g IFN- β 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 Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation behandelt. Die Behandlungsdauer in der RADIANCE B war 24 Monate während die Behandlungsdauer in der SUNBEAM mindestens 12 Monate betrug und so lange fortgeführt wurde, bis die letzte Patientin oder der letzte Patient 12 Monate behandelt wurde (im Median ca. 14 Monate).

Der primäre Endpunkt in beiden Studien ist die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Beide Studien sind abgeschlossen und die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien maßgeblich zu Monat 12, welche für den

Endpunkt bestätigte Krankheitsprogression geplant war und für die Zulassung erfolgte. Allerdings wäre für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich die Betrachtung des längeren Beobachtungszeitraums (24 Monate) zu bevorzugen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 24 der Studie RADIANCE B und denen zu Monat 12 der Studie SUNBEAM erscheint jedoch aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeit nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung wurde daher 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. Obwohl nicht für alle Endpunkte entsprechende Daten vorliegen, wird insgesamt davon ausgegangen, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 12 in der vorliegenden Situation ohne relevanten Informationsverlust möglich ist. Die Ergebnisse der Studie RADIANCE B zu Monat 24 werden ergänzend dargestellt.

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 1 relevante Population umfasst Patientinnen und 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. Der pU legt Daten der relevanten Teilpopulation vor. Er bildet diese, indem er Patientinnen und Patienten einschließt, die entweder nicht oder nicht angemessen vorbehandelt waren, oder – falls sie angemessen vorbehandelt waren – eine nicht hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

Als angemessen vorbehandelt definiert der pU Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn im vorangegangenen Jahr ≥ 6 Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren (dabei war lediglich die jeweils letzte Behandlung relevant). Eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert der pU als ≥ 1 qualifizierenden Schub (d. h. einem Schub während oder bis maximal 2 Monate nach einer angemessenen Vorbehandlung) im vorangegangenen Jahr oder ≥ 1 Gd-Läsion zu Studienbeginn trotz angemessener Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Die relevante Teilpopulation umfasst in beiden Studien jeweils ca. 84 % der Gesamtpopulation.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Fatigue wurde in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben. Für eine Auswahl spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen in Modul 4 A vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu allen weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein Ereignis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich in der Metaanalyse der jährlichen Schubraten bestätigter Krankheitsschübe ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zeigt sich in der Metaanalyse für den z-Score des MSFC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sehvermögen (Low Contrast Letter Acuity [LCLA])

Für den Endpunkt Sehvermögen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben wurden. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

In der Metaanalyse zeigt sich für den Physical Health Composite Score (PHCS) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 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 Mental Health Composite Score (MHCS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich insgesamt für die krankheitsspezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied IFN- β 1a zwischen den Behandlungsgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Eine Auswahl von spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sinnvoll möglich, da 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 Dossiervorlage vorgegebenen Häufigkeitskriterien vornimmt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

In die Nutzenbewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a bei vorbehandelten mit hochaktiver RRMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) werden die Studien RADIANCE B und SUNBEAM eingeschlossen. Dabei handelt es sich um dieselben Studien, die auch zur Bewertung von Ozanimod bei therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Fragestellung1) eingeschlossen wurden (siehe oben).

Studiendesign

Das Studiendesign der Studien RADIANCE B und SUNBEAM ist unter Fragestellung 1 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 2 relevante Population umfasst Patientinnen und Patienten, die trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RRMS zeigen. Somit ist nur eine Teilpopulation der Studien RADIANCE B und SUNBEAM für die vorliegende Fragestellung relevant. Anhand der bereits zu Fragestellung 1 (siehe oben) beschriebenen Kriterien bildet der pU eine Teilpopulation an Patientinnen und Patienten, die trotz einer angemessenen krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RRMS haben. Zusätzlich schließt der pU von dieser Teilpopulation alle Patientinnen und Patienten aus, die unmittelbar vor Studieneinschluss ≥ 6 Monate mit der in den Studien eingesetzten Vergleichstherapie IFN- β 1a behandelt wurden, da gemäß der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika erfolgen musste. In beiden Studien beträgt der Anteil der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation etwa jeweils 12 %.

Verzerrungspotenzial

Wie bereits in Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der Studien RADIANCE B und SUNBEAM auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu Fragestellung 2 entspricht dem zu Fragestellung 1 beschriebenen Verzerrungspotenzial, mit dem Unterschied, dass für die vorliegende Fragestellung für die Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen (LCLA) in der Studie RADIANCE B ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet wird. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein Ereignis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

In der Metaanalyse der jährlichen Schubraten bestätigter Krankheitsschübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe für die relevante Teilpopulation eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im

Vergleich zu IFN- β 1a. Für Frauen zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, für Frauen ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

In der Metaanalyse zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

In der Metaanalyse zeigt sich für den z-Score des MSFC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sehvermögen (LCLA)

Für den Endpunkt Sehvermögen, erhoben mittels LCLA, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben wurden. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL-54)

In der Metaanalyse zeigt sich sowohl für den PHCS als auch für den MHCS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich insgesamt für die krankheitsspezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied IFN- β 1a zwischen den Behandlungsgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Eine Auswahl von spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sinnvoll möglich, da 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 Dossiervorlage vorgegebenen Häufigkeitskriterien vornimmt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS

In der Gesamtschau liegt ausschließlich 1 positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen vor. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN- β 1a mit beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich somit für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a.

Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

In der Gesamtschau liegt ausschließlich ein positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen für die Subgruppe der Männer vor. Aufgrund der Effektmodifikation durch das Geschlecht wird der Zusatznutzen getrennt für Frauen und Männer abgeleitet.

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Männer ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN- β 1a mit mindestens beträchtlichem Ausmaß. Das Ausmaß ist nicht quantifizierbar, da Angaben zum Anteil der Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm im Modul 4 A des pU fehlen. Eine Einschätzung,

wie viele Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Subgruppe zu den aufgetretenen bestätigten Krankheitsschüben beitragen, ist daher nicht möglich.

Für Frauen zeigt sich in der Gesamtschau weder ein positiver noch ein negativer Effekt, ein Zusatznutzen von Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist daher nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ozanimod.

Tabelle 3: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie ^b vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren^c Zusatznutzen, mindestens beträchtlich ▪ Frauen: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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>c. aufgrund fehlender Angabe zum Anteil der Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubarate pro Behandlungsarm, ist das Ausmaß nicht quantifizierbar</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS).

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	Interferon beta-1a 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 ^b	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)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 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.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS
- Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

Der pU folgt der Festlegung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA und wählt für beide Fragestellungen Interferon (IFN)- β 1a als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 12 Monaten herangezogen.

Dies entspricht weitgehend den Einschlusskriterien des pU, der jedoch Studien ab einer Dauer von 6 Monaten einschließt. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz, da der pU keine Studie mit einer Studiendauer von ≤ 12 Monate identifiziert.

2.3 Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ozanimod (Stand zum 16.04.2020)
- bibliografische Recherche zu Ozanimod (letzte Suche am 16.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ozanimod (letzte Suche am 24.04.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ozanimod (letzte Suche am 17.04.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ozanimod (letzte Suche am 20.07.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a bei therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Fragestellung 1) werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
RPC01-201B (RADIANCE B ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [2,3]	ja [4]
RPC01-301 (SUNBEAM ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [5-7]	ja [8]
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RADIANCE B	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit RRMS ^b , ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn oder ≥ 1 Schub innerhalb von 24 Monaten vor Studienbeginn und ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion innerhalb von 12 Monaten, EDSS 0–5,0	Ozanimod 1 mg (N = 434) Ozanimod 0,5 mg (N = 443) ^c IFN-β 1a (N = 443) davon relevante Teilpopulationen: ▪ Fragestellung 1 ^d : Ozanimod 1 mg (n = 370) IFN-β 1a (n = 367) ▪ Fragestellung 2 ^e : Ozanimod 1 mg (n = 47) IFN-β 1a (n = 56)	Screening: 30 Tage Behandlung: 24 Monate; danach optionale Teilnahme an einer offenen Extensionsstudie Beobachtung: 28 Tage, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	150 Zentren in Belgien, Bulgarien, Bosnien- Herzegowina, Georgien, Griechenland, Italien, Kanada, Kroatien, Moldawien, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland 12/2013–04/2017	primär: jährliche Schubrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
SUNBEAM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit RRMS ^b , ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn oder ≥ 1 Schub innerhalb von 24 Monaten vor Studienbeginn und ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion innerhalb von 12 Monaten, EDSS 0–5,0	Ozanimod 1 mg (N = 447) Ozanimod 0,5 mg (N = 451) ^c IFN-β 1a (N = 448) davon relevante Teilpopulationen: ▪ Fragestellung 1 ^d : Ozanimod 1 mg (n = 383) IFN-β 1a (n = 360) ▪ Fragestellung 2 ^e : Ozanimod 1 mg (n = 44) IFN-β 1a (n = 60)	Screening: 30 Tage Behandlung: 12 Monate; danach optionale Teilnahme an einer offenen Extensionsstudie Beobachtung: 28 Tage, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	158 Zentren in Bosnien- Herzegowina, Bulgarien, Deutschland, Estland, Georgien, Kroatien, Lettland, Litauen, Moldawien, Neuseeland, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Ukraine, USA, Weißrussland 12/2014–12/2016	primär: jährliche Schubrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. diagnostizierte RRMS nach revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [9] c. Der Arm entspricht nicht der Zulassung und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. d. therapienaive Patientinnen und Patienten mit RRMS oder vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist e. vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon beta; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a

Studie	Intervention	Vergleich
RADIANCE B	Ozanimod 1 mg Kapsel oral 1-mal täglich. + Placeboinjektion 1-mal wöchentlich	Placebo Kapsel oral 1-mal täglich + IFN-β 1a 30 µg Injektion i.m. 1-mal wöchentlich
SUNBEAM	Ozanimod 1 mg Kapsel oral 1-mal täglich + Placeboinjektion 1-mal wöchentlich	Placebo Kapsel oral 1-mal täglich + IFN-β 1a 30 µg Injektion i.m. 1-mal wöchentlich
<p><u>RADIANCE B, SUNBEAM:</u></p> <p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht lymphozyten-dezimierende, krankheitsmodifizierende MS-Wirkstoffe (z. B. Glatirameracetat, Interferon), absetzen bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung ▪ dokumentierter positiver Varizellen-Zoster-Virus Immunglobulin-G Antikörperstatus oder abgeschlossene Varizellen-Zoster-Virus Impfung ≥ 30 Tage vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide, adrenokortikotrophes Hormon ≤ 30 Tage vor Studienbeginn ▪ Prüfpräparate ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▪ aktive Impfung ≤ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Lymphozyten-dezimierende Wirkstoffe (z. B. Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron) ▪ Ganzkörperbestrahlung, Knochenmarktransplantation ▪ Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat) ≤ 6 Monate vor Randomisierung ▪ Lymphozyten-Trafficking-Blocker (z. B. Natalizumab, Fingolimod, andere S1P₁-Rezeptor-Modulatoren) ▪ Immunglobuline i.v. oder Plasmapherese ≤ 3 Monate vor Randomisierung ▪ krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Dimethylfumarat, Teriflunomid, Daclizumab, Laquinimod) ≤ 3 Monate vor Randomisierung ▪ Therapien, die Einfluss nehmen auf den Cytochrom-P450-3A4 Metabolismus ≤ 4 Wochen vor Randomisierung <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinflammatorische Arzneimittel oder Paracetamol bis 24 h nach Studienmedikation ▪ Methylprednisolon 1 g/Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage bei protokoll-definiertem Schub ▪ Arzneimittel zur Behandlung von Spastik, Inkontinenz, Schmerz und Ermüdung <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel mit bekanntem Einfluss auf die Reizweiterleitung des Herzens (z. B. Betablocker, Kalziumkanalblocker, Antiarrhythmika Klasse Ia oder III) ▪ QT-Intervall verlängernde Arzneimittel (z. B. Citalopram, Chlorpromazin, Haloperidol, Methadon, Erythromycin) 		
<p>IFN-β: Interferon beta; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; S1P₁: Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor 1</p>		

Beschreibung des Studiendesigns

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien RADIANCE B und SUNBEAM weisen ein ähnliches Studiendesign auf, welches sich lediglich in der Behandlungsdauer unterscheidet. Daher werden die beiden Studien im Folgenden, sofern möglich, gemeinsam beschrieben.

Die Studien RADIANCE B und SUNBEAM sind randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudien, die jeweils Ozanimod mit IFN- β 1a bei Patientinnen und Patienten mit RRMS vergleichen. Beide Studien wurden etwa zeitgleich und weltweit in gleichen Regionen durchgeführt.

In die Studien eingeschlossen wurden erwachsene (18 bis 55 Jahre) Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss oder ≥ 1 Schub innerhalb von 24 Monaten und ≥ 1 Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss hatten. Die Patientinnen und Patienten durften einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,0 und mussten eine diagnostizierte RRMS entsprechend der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [9] haben.

Insgesamt wurden in beide Studien 2666 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und randomisiert einer Behandlung mit 1 mg Ozanimod pro Tag (N = 881), 0,5 mg Ozanimod pro Tag (N = 894) oder 30 μ g IFN- β 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 [10]. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach EDSS-Wert zu Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) und Land. Die Verblindung erfolgte in Form eines Doppel-Dummy-Designs.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema behandelt. Dies entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformation [10,11]. Die Behandlungsdauer in der Studie RADIANCE B betrug 24 Monate, während in der Studie SUNBEAM die Patientinnen und Patienten so lange behandelt wurden, bis die letzte Patientin oder der letzte Patient 12 Monate behandelt wurde (im Median ca. 14 Monate). Insgesamt waren die Behandlungsdauern gemäß Angaben des pU in Modul 4 A für beide Fragestellung zwischen den Behandlungsgruppen der jeweiligen Studien vergleichbar. Nach der jeweiligen verblindeten Behandlungsphase konnten Patientinnen und Patienten aus beiden Studien freiwillig an einer offenen 1-armigen Extensionsstudie teilnehmen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte in beiden Studien für 28 Tage. Die vorliegende Bewertung basiert ausschließlich auf Daten der verblindeten Behandlungsphase.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien ist die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Beide Studien sind abgeschlossen und die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien maßgeblich zu Monat 12 (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Die Metaanalyse war für den Endpunkt bestätigte Krankheitsprogression geplant [4] und erfolgte für die Zulassung [12].

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 1 relevante Population umfasst Patientinnen und 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. Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulation vor. Er bildet diese, indem er Patientinnen und Patienten einschließt, die entweder nicht oder nicht angemessen vorbehandelt waren, oder – falls sie angemessen vorbehandelt waren – eine nicht hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

Als angemessen vorbehandelt definiert der pU Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn im vorangegangenen Jahr ≥ 6 Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren (dabei war lediglich die jeweils letzte Behandlung relevant). Eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert der pU als ≥ 1 qualifizierenden Schub (d. h. einem Schub während oder bis maximal 2 Monate nach einer angemessenen Vorbehandlung) im vorangegangenen Jahr oder ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion zu Studienbeginn trotz angemessener Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die vom pU angelegten Kriterien sind geeignet, die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation adäquat abzubilden. Die relevante Teilpopulation umfasst in beiden Studien jeweils ca. 84 % der Gesamtpopulation.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	RADIANCE B		SUNBEAM	
	Ozanimod	IFN-β 1a	Ozanimod	IFN-β 1a
	N ^a = 370	N ^a = 367	N ^a = 383	N ^a = 360
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (9)	35 (9)	34 (9)	36 (9)
Geschlecht [w / m], %	68 / 32	69 / 31	64 / 36	67 / 33
Abstammung, n (%)				
weiß	367 (99,2)	359 (97,8)	382 (99,7)	359 (99,7)
schwarz	3 (0,8)	6 (1,6)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)
andere	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)
Region, n (%)				
Osteuropa	325 (87,8)	317 (86,4)	355 (92,7)	340 (94,4)
Westeuropa	28 (7,6)	36 (9,8)	13 (3,4)	8 (2,2)
Nordamerika	13 (3,5)	11 (3,0)	12 (3,1)	11 (3,1)
südliches Afrika	4 (1,1)	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Neuseeland	0 (0)	0 (0)	3 (0,8)	1 (0,3)
EDSS zu Studienbeginn, n (%)				
≤ 2,0	176 (47,6)	181 (49,3)	189 (49,3)	169 (46,9)
2,5–3,5	140 (37,8)	140 (38,1)	123 (32,1)	132 (36,7)
4,0–5,0	53 (14,3)	46 (12,5)	71 (18,5)	59 (16,4)
> 5,0	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gd-anreichernde T1-Läsionen				
MW (SD)	1,6 (3,9)	1,8 (3,4)	1,9 (3,4)	1,7 (3,2)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 53]	0,0 [0; 20]	0,0 [0; 18]	0,0 [0; 20]
Anzahl Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn, n (%)				
0	7 (1,9)	4 (1,1)	8 (2,1)	5 (1,4)
1	262 (70,8)	253 (68,9)	278 (72,6)	262 (72,8)
2–3	101 (27,3)	106 (28,9)	97 (25,3)	92 (25,6)
≥ 4	0 (0)	4 (1,1)	0 (0)	1 (0,3)
Anzahl Schübe in 2 Jahre vor Studienbeginn, n (%)				
1	181 (48,9)	156 (42,5)	169 (44,1)	168 (46,7)
2–3	178 (48,1)	195 (53,1)	198 (51,7)	183 (50,8)
≥ 4	11 (3,0)	16 (4,4)	16 (4,2)	9 (2,5)
Zeit seit Auftreten der 1. MS Symptome und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	6,7 (6,3)	5,9 (6,1)	6,3 (6,1)	6,4 (5,8)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	3,6 (5,1)	3,1 (4,5)	3,0 (3,9)	3,2 (4,4)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	RADIANCE B		SUNBEAM	
	Ozanimod	IFN-β 1a	Ozanimod	IFN-β 1a
	N ^a = 370	N ^a = 367	N ^a = 383	N ^a = 360
Vorbehandlung mit jeglicher MS-Therapie, n (%)				
ja	339 (91,6)	333 (90,7)	358 (93,5)	339 (94,2)
nein	31 (8,4) ^b	34 (9,3) ^b	25 (6,5) ^b	21 (5,8) ^b
Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie, n (%)				
ja	60 (16,2)	52 (14,2)	64 (16,7)	63 (17,5)
nein	310 (83,8) ^b	315 (85,8) ^b	319 (83,3) ^b	297 (82,5) ^b
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b. eigene Berechnung				
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

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 Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten aus Osteuropa stammen.

Etwa 85 % der Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von < 4 und etwa 98 % hatten ≥ 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn. Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug etwa 6 Jahre. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Vortherapie (krankheitsmodifizierend als auch nicht krankheitsmodifizierend) betrug ca. 93 %. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Vortherapie lag jedoch nur bei etwa 16 %.

Zu Therapie- und Studienabbrüchen in den Studien macht der pU für die relevante Teilpopulation jeweils keine Angaben. Für die Gesamtpopulation liegt der Anteil der Studienabbrüche im Ozanimod-Arm bei 10 % (Studie RADIANCE B) bzw. 7 % (Studie SUNBEAM) und im IFN-β 1a-Arm bei 15 % (Studie RADIANCE B) bzw. 8 % (Studie SUNBEAM) der Patientinnen und Patienten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RADIANCE B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUNBEAM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

IFN-β: Interferon beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der zentralen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs sowie der zulassungskonformen Anwendung von sowohl Ozanimod als auch dem Komparator IFN-β 1a die Ergebnisse der Studien RADIANCE B und SUNBEAM auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Hierzu verweist der pU auf eine ähnliche Geschlechtsverteilung, einen ähnlichen EDSS-Score und ein ähnliches Alter der Patientinnen und Patienten bei Diagnose im Vergleich zur im deutschen Neuro Trans Data-Register erfassten RRMS-Population [13].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Krankheitsschübe (Expanded Disability Status Scale [EDSS] basiert)
- Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 6 Monaten)
- Schwererad der Behinderung (erhoben anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC] Scores)
- Sehvermögen (erhoben über den Low Contrast Letter Acuity [LCLA] Test)
- Fatigue
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQol-54) Fragebogens
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Abgesehen von den Endpunkten Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression sowie den Endpunkten zu den vom pU vorgelegten spezifischen UEs liegen Ergebnisse für die Studie RADIANCE B zu Monat 12 und Monat 24 vor, während für die Studie SUNBEAM abhängig vom Endpunkt Ergebnisse zu Monat 12 bzw. zu Behandlungsende (im Median ca. 14 Monate) vorliegen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wäre grundsätzlich die Betrachtung des längeren Beobachtungszeitraums (24 Monate) zu bevorzugen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 24 der Studie RADIANCE B und denen zu Monat 12 der Studie SUNBEAM erscheint jedoch aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeit nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung wurde daher 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. Obwohl nicht für alle Endpunkte entsprechende Daten vorliegen, wird insgesamt davon ausgegangen, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 12 bzw. zu Behandlungsende in der vorliegenden Situation ohne relevanten Informationsverlust möglich ist. Der pU liefert in seinem Dossier eine solche Prüfung nicht. Die Ergebnisse der Studie RADIANCE B zu Monat 24 werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen heranzieht und Endpunkte zur Bildgebung (Läsionslast und Hirnatrophie) ergänzend darstellt.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Bestätigte Behinderungsprogression ^a (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC) ^{b,c}	Sehvermögen (LCLA) ^c	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54) ^c	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Weiter spezifische UEs
RADIANCE B	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e
SUNBEAM	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e

a. definiert als EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten
 b. Die validierte Version des Instruments umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition). In der Studie SUNBEAM wurde anstelle des PASAT-3 der SDMT erhoben.
 c. Ausgewertet wird der Zeitpunkt 12 Monate, Ergebnisse für 24 Monate sind nur für die Studie RADIANCE B vorhanden und werden in Anhang A ergänzend dargestellt.
 d. Endpunkt nicht erhoben
 e. keine verwertbaren Auswertungen für die Auswahl spezifischer UEs vorhanden; der pU legt nicht für alle Kategorien zu UEs Auswertungen zu SOCs und PTs gemäß der erforderlichen Schwellenwerte vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1)

9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmige-remittierende multiple Sklerose; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
 T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Endpunkte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression liegen ausschließlich Daten über den gesamten Studienverlauf vor. Eine Information darüber, inwieweit sich die Ergebnisse für diese Endpunkte der RADIANCE B Studie zwischen Jahr 1 und 2 unterscheiden liefert der pU nicht. Eine Aussage darüber, inwieweit sich ein potenzieller Effekt im 1. Jahr auch im 2. Jahr fortsetzt, ist daher nicht möglich.

Für die stetigen Endpunkte Schweregrad der Behinderungsprogression, Sehvermögen und Gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU pro Studie jeweils die Mittelwertdifferenz (MD), die mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) bestimmt wurde, vor. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz legt er zusätzlich eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) vor, die er mit Hedges' g bezeichnet. Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien RADIANCE B und SUNBEAM verwendet der pU jedoch ausschließlich die SMDs. Um eine Interpretation

auf Skalenebene zu ermöglichen, ist die Betrachtung der MD auch auf Metaanalyseebene notwendig. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die genannten Endpunkte die Metaanalysen mit einem Modell mit festem Effekt (inverse Varianzmethode) auf Basis der MDs neu berechnet. Im Falle einer statistisch signifikanten MD wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz die SMD des pU herangezogen.

Der Endpunkt Fatigue wurde in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben.

Die Darstellung der Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen gemäß Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Systemorganklasse(SOC)- / Bevorzugter-Begriff(PT)-Einteilung entsprechend der in der Dossievorlage vorgegeben Häufigkeitskriterien separat nach Fragestellung, Studie und Datenschnitt erfolgt in Modul 4 A des Dossiers nur unvollständig. So liegen diese Daten zu Monat 12 zwar für Fragestellung 1 vollständig vor, nicht jedoch für Fragestellung 2, da der pU hier abweichende Häufigkeitskriterien verwendet. Die erforderlichen Schwellenwerte für diese Endpunkte sind Ereignisse, die für nicht schwerwiegende UEs bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten bzw. für SUEs bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Der pU verwendet die Schwellenwerte auf Basis der Metaanalyse beider Studien. Hier verwendet er für UEs einen Schwellenwert von 10 Patientinnen und Patienten, was in beiden Studien ca. 17 bis 20 % der Patientinnen und Patienten entspricht. Für die SUEs wählt er für beide Studien einen Schwellenwert von 5 (Ozanimod-Arm) bzw. 6 (IFN- β 1a-Arm) Patientinnen und Patienten, was in beiden Studien ca. 10 % der Patientinnen und Patienten entspricht.

Zusätzlich fehlen Daten zu Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zur RADIANCE B Studie zu Monat 24, sowie zur SUNBEAM Studie zu Behandlungsende.

Aufgrund der unvollständigen Gesamtlage ist daher eine Auswahl spezifischer UEs anhand der im Studienverlauf aufgetretenen Häufigkeiten und ggf. unterschiedlicher Operationalisierungen nicht sinnvoll möglich und entfällt.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Bestätigte Behinderungsprogression ^a (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC) ^{b, c}	Sehvermögen (LCLA) ^c	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54) ^c	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Weitere spezifische UEs
RADIANCE B	N	N	N	N	N	N	- ^d	N	N	N	- ^e
SUNBEAM	N	N	N	N	N	N	- ^d	N	N	N	- ^e

a. definiert als EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten
 b. Die validierte Version des MSFC umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition). In der Studie SUNBEAM wurde anstelle des PASAT-3 der SDMT erhoben.
 c. Ausgewertet wird der Zeitpunkt 12 Monate, Ergebnisse für 24 Monate sind nur für die Studie RADIANCE B vorhanden und werden in Anhang A ergänzend dargestellt.
 d. Endpunkt nicht erhoben
 e. keine verwertbaren Auswertungen für die Auswahl spezifischer UEs vorhanden; der pU legt nicht für alle Kategorien zu UEs Auswertungen zu SOC's und PT's gemäß der erforderlichen Schwellenwerte vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1)

9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; N: niedrig; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmige-remittierende multiple Sklerose; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Endpunkt Fatigue wurde in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben.

Für eine Auswahl spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen in Modul 4 A vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse zu allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ozanimod mit IFN-β 1a bei therapienaiven Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS zusammen. Eine Aufzählung der Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (UEs, SUEs und Abbruch

wegen UEs) sowie zu den Endpunkten zu spezifischen UEs aus den Studien RADIANCE B und SUNBEAM entfällt (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Ergebnisse der Studie RADIANCE B zu Monat 24 befinden sich in Anhang A. Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression in Anhang B.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 12 Monate

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität					
RADIANCE B	371	0 (0)	366	0 (0)	–
SUNBEAM	383	0 (0)	358	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
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. ^b
Abbruch wegen UEs					
RADIANCE B	371	8 (2,2)	366	11 (3,0)	0,72 [0,29; 1,76]; 0,467
SUNBEAM	383	10 (2,6)	358	12 (3,4)	0,78 [0,34; 1,78]; 0,553
Gesamt					0,75 [0,41; 1,38]; k. A. ^b
a. RR und KI: laut pU „stratifizierte logistische Regression“, wobei der pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
b. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)					
k. A.: keine Angabe; IFN-β: Interferon beta; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a
	Studie	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a
Morbidity							
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
Gesamt							0,62 [0,50; 0,76]; k. A. ^b
<i>davon schwerwiegend^c (ergänzend dargestellt)</i>							
RADIANCE B	370	57	k. A.	367	95	k. A.	k. A.
SUNBEAM	383	42	k. A.	360	68	k. A.	k. A.
Gesamt							k. A.
a. 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 b. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz) c. Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n _E : Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^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. ^c
Fatigue					
RADIANCE B			Endpunkt nicht erhoben		
SUNBEAM			Endpunkt nicht erhoben		
<p>a. HR, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region, Alter und EDSS zu Studienbeginn</p> <p>b. definiert als EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn; Bestätigung nach 6 Monaten (beziehungsweise zum vorzeitigen Studienabbruch)</p> <p>c. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Morbidität							
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^c							
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 ^d	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 ^e							0,02 [-0,02; 0,05] ^e ; 0,406 ^e
Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden] ^f)							
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]
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]
Gesamt							0,03 [-0,16; 0,21] ^e
Koordination (9-HPT [Sekunden] ^f)							
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] ^e
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten] ^g)							
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] ^g)							
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] ^g)							
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] ^e ; 0,955 ^e

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL-54 ^c							
Summenscore PHCS ^g							
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] ^e ; 0,004 ^e SMD: 0,15 [0,05; 0,25]
Summenscore MHCS ^h							
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] ^e ; 0,452 ^e
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] ^e
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] ^e
emotionale Rollenfunktion							
RADIANCE B	370	79,1 (35,4)	-7,6 (2,6)	367	77,9 (36,1)	-8,5 (2,6)	0,96 [-3,76; 5,68]
SUNBEAM	382	73,2 (37,8)	-3,4 (3,0)	360	72,5 (38,1)	-3,5 (3,1)	0,08 [-4,80; 4,96]
Gesamt							0,53 [-2,86; 3,93] ^e
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] ^e

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
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] ^e
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] ^e
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] ^e
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] ^e
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] ^e
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] ^e
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] ^e
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] ^e

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)		
<i>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)ⁱ</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] ^e
<i>Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt)ⁱ</i>							
RADIANCE B	370	43,6 (23,5)	10,9 (1,8)	367	46,8 (23,4)	8,9 (1,8)	1,97 [-1,29; 5,22]
SUNBEAM	382	42,3 (22,8)	15,1 (2,0)	360	44,1 (24,6)	9,7 (2,1)	5,35 [2,08; 8,63]
Gesamt							3,65 [1,34; 5,96] ^e
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>b. 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 pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht</p> <p>c. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.</p> <p>d. Bei der Berechnung des z-Scores wurden Ergebnisse des SDMT anstelle des PASAT-3 berücksichtigt.</p> <p>e. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)</p> <p>f. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.</p> <p>g. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit.</p> <p>h. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität.</p> <p>i. Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; 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 ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health Composite Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (laut pU nach Hedges' g); T25-FW: Timed 25-Foot Walk</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Metaanalyse der Studien RADIANCE B und SUNBEAM legt der pU in Modul 4 A keine p-Werte vor. Für die Endpunkte, bei denen die Gesamteffektschätzung nicht aus eigenen Berechnungen stammt, wurde daher die statistische Signifikanz auf Basis der 95 %-

Konfidenzintervalle (KI) bestimmt. Dabei gilt als statistisch signifikant, wenn das 95 %-KI den Nulleffekt nicht überdeckt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein Ereignis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

In der Metaanalyse der jährlichen Schubraten bestätigter Krankheitsschübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die ergänzend dargestellte Operationalisierung bestätigte Krankheitsschübe nach Schweregrad zeigt weniger schwerwiegende (zur Hospitalisierung führende) Krankheitsschübe im Ozanimod-Arm als im IFN- β 1a-Arm in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

In der Metaanalyse zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

Operationalisierung

Der MSFC-z-Score wird gemäß Manual [14] 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. Gemäß Drake et al. 2010 [15] zeigt sich eine hohe Korrelation, zwischen der Verwendung des MSFC-z-Scores mit SDMT und des MSFC-z-Scores mit PASAT-3. Daher werden in der vorliegenden Bewertung beide Varianten des MSFC-z-Score herangezogen und metaanalytisch zusammengefasst.

Ergebnis

In der Metaanalyse zeigt sich für den z-Score des MSFC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, wobei er neben dem MSFC-z-Score auch noch die einzelnen Ergebnisse zum T25-FW, 9-HPT, PASAT-3 und SDMT zur Veränderung gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Sehvermögen (LCLA)

Für den Endpunkt Sehvermögen, erhoben mittels LCLA, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt der Behinderungsprogression zuordnet.

Zusätzlich legt der pU Sensitivitätsanalysen mit alternativen Kontraststufen (1,25 % und 2,5 %) vor, die die Ergebnisse der Hauptanalyse (Kontraststufe 100 %) unterstützen.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben wurden. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL-54)

Operationalisierung

Der MSQoL-54 ist ein Fragebogen, der auf der Version 1 des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) aufbaut. Zusätzlich enthält dieser Fragebogen 15 Fragen zu den Bereichen sexuelle Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, globale Lebensqualität und kognitive Funktion sowie 3 weitere Fragen zu den aus den SF-36 existierenden Skalen Vitalität, körperlicher Schmerz und soziale Funktionsfähigkeit. Es werden 2 Summenscores (Physical Health Composite Score [PHCS], Mental Health Composite Score [MHCS]) gebildet, in die die Scores der Skalen gewichtet eingehen. Die Items Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion sowie Veränderung der Gesundheit gehen nicht in die Summenscores PHCS und MHCS ein und werden ergänzend dargestellt.

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

Für den MSQoL-54 werden der PHCS und der MHCS betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz von Studienbeginn zu Monat 12 aus der Kovarianzanalyse.

Ergebnis

In der Metaanalyse zeigt sich für den PHCS ein statistisch signifikanter Vorteil für Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Das 95 %-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.

Daraus ergibt sich insgesamt für die krankheitsspezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser basierend auf den Ergebnissen des MSQoL-54 und SF-36 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Eine Auswahl von spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sinnvoll möglich, da 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 Dossiervorlage vorgegeben Häufigkeitskriterien vornimmt (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Alter (≤ 40 , > 40 Jahre) und Geschlecht (weiblich, männlich) als potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestätigte Krankheitsschübe wurden in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM über die EDSS und die jeweiligen Funktionssysteme erhoben. Die ergänzende Darstellung der Schubraten nach Schweregrad in Tabelle 13 zeigt, dass etwa die Hälfte der Schübe schwerwiegend waren. Ein schwerwiegender Schub bedingt gemäß Informationen des pU eine

Hospitalisierung. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikation zugeordnet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
bestätigte Krankheitsschübe	Rate: 0,16–0,17 vs. 0,25–0,29 ^c Rate Ratio: 0,62 [0,50; 0,76]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
bestätigte Behinderungsprogression	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,26 [0,77; 2,06]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung MSFC-z-Score	Änderung: –0,10 bis –0,02 vs. –0,09 bis –0,06 ^c MD: 0,02 [–0,02; 0,05]; p = 0,406	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sehvermögen LCLA	Änderung: –0,5 bis –0,3 vs. –0,4 bis –0,3 ^c MD: –0,02 [–0,56; 0,53]; p = 0,955	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQol-54		
PHCS	Änderung: –0,6 bis –0,1 vs. –2,4 bis –1,6 ^c MD: 1,71 [0,54; 2,88]; p = 0,004 SMD: 0,15 [0,05; 0,25] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MHCS	Änderung: –1,8 bis –1,1 vs. –2,4 bis –1,6 ^c MD: 0,56 [–0,90; 2,02]; p = 0,452	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs	2,6–4,0 % vs. 2,2–3,3 % ^c RR: 1,21 [0,68; 2,15]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,2–2,6 % vs. 3,0–3,4 % ^c RR: 0,75 [0,41; 1,38]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Rate pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; 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. e.: nicht erreicht; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu spezifischen UEs vor.	
IFN-β: Interferon beta; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose	

In der Gesamtschau liegt ausschließlich 1 positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen vor. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN- β 1a mit beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich somit für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ozanimod (Stand zum 16.04.2020)
- bibliografische Recherche zu Ozanimod (letzte Suche am 16.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ozanimod (letzte Suche am 24.04.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ozanimod (letzte Suche am 17.04.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ozanimod (letzte Suche am 20.07.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a bei vorbehandelten mit hochaktiver RRMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) werden die Studien RADIANCE B und SUNBEAM eingeschlossen. Dabei handelt es sich um dieselben Studien, die auch zur Bewertung von Ozanimod bei therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Fragestellung1) eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 5).

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Das Studiendesign der Studien ist in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Die für die Fragestellung 2 relevante Population umfasst Patientinnen und Patienten, die trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RRMS zeigen. Somit ist nur eine Teilpopulation der Studien RADIANCE B und SUNBEAM für die vorliegende Fragestellung relevant. Anhand der in Abschnitt 2.3.1.2 beschriebenen Kriterien bildet der pU eine Teilpopulation an Patientinnen und Patienten, die trotz einer angemessenen krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RRMS haben. Zusätzlich schließt der pU von dieser Teilpopulation alle Patientinnen und Patienten aus, die unmittelbar vor Studieneinschluss ≥ 6 Monate mit der in den Studien eingesetzten Vergleichstherapie IFN- β 1a behandelt wurden, da gemäß der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika erfolgen musste. In beiden Studien beträgt der Anteil der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation jeweils etwa 12 %.

Etwa 10 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten als Vortherapie IFN- β 1a erhalten. Bei diesen Patientinnen und Patienten hatte folglich vor Studienbeginn ein Wechsel von IFN- β 1a auf einen anderen Wirkstoff stattgefunden oder die Behandlungsdauer bzw. der Zeitpunkt der Behandlung entsprachen nicht den Kriterien einer angemessenen Vorbehandlung. Nähere Informationen zur Behandlungsdauer, Gründe für den Wechsel oder warum für diese Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn erneut eine IFN- β 1a-Therapie angezeigt ist, nennt der pU nicht. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten mit IFN- β 1a Vorbehandlung ergibt sich daraus jedoch keine relevante Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Trotz der fehlenden Informationen wird die präsentierte Teilpopulation als eine hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 18: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	RADIANCE B		SUNBEAM	
	Ozanimod	IFN- β 1a	Ozanimod	IFN- β 1a
	N ^a = 47	N ^a = 56	N ^a = 44	N ^a = 60
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (8)	35 (9)	37 (8)	39 (8)
Geschlecht [w / m], %	72 / 28	71 / 29	61 / 39	68 / 32
Abstammung, n (%)				
weiß	45 (95,7)	56 (100)	44 (100)	60 (100)
schwarz	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Region, n (%)				
Osteuropa	37 (78,7)	47 (83,9)	41 (93,2)	57 (95,0)
Westeuropa	5 (10,6)	2 (3,6)	3 (6,8)	2 (3,3)
Nordamerika	3 (6,4)	4 (7,1)	0 (0)	0 (0)
südliches Afrika	2 (4,3)	3 (5,4)	0 (0)	0 (0)
Neuseeland	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)
EDSS zu Studienbeginn, n (%)				
\leq 2,0	16 (34,0)	23 (41,1)	17 (38,6)	22 (36,7)
2,5–3,5	21 (44,7)	21 (37,5)	15 (34,1)	24 (40,0)
4,0–5,0	10 (21,3)	12 (21,4)	12 (27,3)	14 (23,3)
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gd-anreichernde T1-Läsionen				
MW (SD)	2,0 (3,5)	2,5 (4,7)	2,1 (4,3)	2,0 (3,3)
Median [Min; Max]	1,0 [0; 18]	1,0 [0; 22]	0,0 [0; 19]	1,0 [0; 18]
Anzahl Schübe 1 Jahr vor Studienbeginn, n (%)				
0	1 (2,1)	2 (3,6)	2 (4,5)	2 (3,3)
1	42 (89,4)	39 (69,6)	33 (75,0)	47 (78,3)
2–3	4 (8,5)	15 (26,8)	9 (20,5)	11 (18,3)
Anzahl Schübe in 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)				
1	29 (61,7)	25 (44,6)	22 (50,0)	33 (55,0)
2–3	17 (36,2)	24 (42,9)	18 (40,9)	24 (40,0)
\geq 4	1 (2,1)	7 (12,5)	4 (9,1)	3 (5,0)
Zeit zwischen Auftreten der 1. MS Symptome und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	8,3 (5,3)	7,1 (4,4)	10,8 (6,4)	9,4 (6,5)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	5,7 (4,4)	5,5 (3,9)	7,5 (4,6)	6,1 (3,8)
Vorbehandlung mit jeglicher MS-Therapie, n (%)				
ja	47 (100)	56 (100)	44 (100)	60 (100)
nein	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 18: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	RADIANCE B		SUNBEAM	
	Ozanimod	IFN-β 1a	Ozanimod	IFN-β 1a
	N ^a = 47	N ^a = 56	N ^a = 44	N ^a = 60
Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie, n (%)				
ja	47 (100)	56 (100)	44 (100)	60 (100)
nein	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Basierend auf den verfügbaren Daten zeigen sich für die Teilpopulation weitestgehend keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch zwischen den Studien sind die Patientencharakteristika ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel 37 Jahre alt, zu etwa 2 Drittel weiblich und zu über 99 % weißer Abstammung. Auffällig ist auch hier, dass ein hoher Anteil (88 %) der Patientinnen und Patienten aus Osteuropa stammt.

Etwa 67 % der Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von < 4 und etwa 97 % hatten ≥ 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn. Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug etwa 9 Jahre. Alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation hatten zu Studienbeginn ≥ 1 Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten.

Zu Therapie- und Studienabbrüchen in beiden Studien macht der pU für die relevante Teilpopulation keine Angaben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2.2 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der Studien RADIANCE B und SUNBEAM auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU (siehe Tabelle 9).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Informationen des pU bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 2.3.2.2 beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung von Fragestellung 2 sollen die in Abschnitt 2.3.2.1 zur Fragestellung 1 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte eingehen.

Für die Bewertung der Fragestellung 2 wird die metaanalytische Zusammenfassung der Studien RADIANCE B und SUNBEAM herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1). Die Ergebnisse der RADIANCE B zu Monat 24 werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

Aufgrund unvollständiger Angaben zur Darstellung der Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte zu den spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Tabelle 10 in Abschnitt 2.3.2.1 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Bestätigte Behinderungsprogression ^a (EDSS)	Schweregrad der Behinderung(MSFC) ^{b,c}	Sehvermögen (LCLA) ^c	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54) ^c	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Weitere spezifische UEs
RADIANCE B	N	N	N	N	N	H ^d	- ^e	N	N	N	- ^f
SUNBEAM	N	N	N	N	N	N	- ^e	N	N	N	- ^f

a. definiert als EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten
 b. Die validierte Version des MSFC umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition). In der Studie SUNBEAM wurde anstelle des PASAT-3 der SDMT erhoben.
 c. Ausgewertet wird der Zeitpunkt 12 Monate, Ergebnisse für 24 Monate sind nur für die Studie RADIANCE B vorhanden und werden in Anhang A ergänzend dargestellt.
 d. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 e. Endpunkt nicht erhoben
 f. keine verwertbaren Auswertungen für die Auswahl spezifischer UEs vorhanden; der pU legt nicht für alle Kategorien zu UEs Auswertungen zu SOCs und PTs gemäß der erforderlichen Schwellenwerte vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1)

H: hoch; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; N: niedrig; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmige-remittierende multiple Sklerose; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu Fragestellung 2 entspricht dem in Abschnitt 2.3.2.2 zu Fragestellung 1 beschriebenen Verzerrungspotenzial, mit dem Unterschied, dass für die vorliegende Fragestellung für die Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen (LCLA) in der Studie RADIANCE B ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet wird. Dies ist darin begründet, dass zwischen den Behandlungsgruppen ein hoher Unterschied im Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 5 Prozentpunkte) besteht.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ozanimod mit IFN-β 1a bei therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS zusammen. Eine Aufführung der

Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs) sowie zu den Endpunkten zu spezifischen UEs aus den Studien RADIANCE B und SUNBEAM entfällt (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Ergebnisse der Studie RADIANCE B zu Monat 24 befinden sich in Anhang A. Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression in Anhang B.

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 12 Monate

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
RADIANCE B	47	0 (0)	56	0 (0)	–
SUNBEAM	44	0 (0)	60	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
RADIANCE B	47	29 (61,7)	56	42 (75,0)	–
SUNBEAM	44	24 (54,5)	60	46 (76,7)	–
SUEs					
RADIANCE B	47	0 (0)	56	2 (3,6)	0,24 [0,01; 4,83] ^b ; 0,193
SUNBEAM	44	3 (6,8)	60	1 (1,7)	4,09 [0,44; 38,03]; 0,179
Gesamt					1,28 [0,30; 5,37]; k. A. ^c
Abbruch wegen UEs					
RADIANCE B	47	0 (0)	56	4 (7,1)	0,13 [0,01; 2,39] ^b ; 0,063
SUNBEAM	44	3 (6,8)	60	2 (3,3)	2,05 [0,36; 11,73]; 0,414
Gesamt					0,69 [0,20; 2,42]; k. A. ^c
a. RR und KI: laut pU „stratifizierte logistische Regression“, wobei der pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
b. Modell ohne Stratifikationsfaktoren					
c. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)					
k. A.: keine Angabe; IFN-β: Interferon beta; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidity							
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)							
jährliche Schubrate (Gesamt)							
RADIANCE B	47	14	0,15 [0,08; 0,27]	56	38	0,37 [0,23; 0,60]	0,39 [0,21; 0,75]; 0,005
SUNBEAM	44	10	0,13 [0,04; 0,40]	60	33	0,36 [0,13; 1,00]	0,36 [0,17; 0,74]; 0,005
Gesamt							0,38 [0,23; 0,61]; k. A. ^b
<i>davon schwerwiegend^c (ergänzend dargestellt)</i>							
RADIANCE B	47	6	k. A.	56	26	k. A.	k. A.
SUNBEAM	44	6	k. A.	60	14	k. A.	k. A.
Gesamt							k. A.
a. 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 b. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz) c. Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n _E : Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose							

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
 Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS)

Endpunktkategorie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Morbidity					
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^b					
RADIANCE B	47	n. e. 9 (19,2)	56	n. e. 1 (1,8)	9,89 [1,18; 83,19]; 0,035
SUNBEAM	44	n. e. 1 (2,3)	60	n. e. 1 (1,7) ^a	1,22 [0,08; 19,54]; 0,887
Gesamt					4,55 [0,84; 24,63]; k. A. ^c
Fatigue					
RADIANCE B	Endpunkt nicht erhoben				
SUNBEAM	Endpunkt nicht erhoben				
a. HR, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region, Alter und EDSS zu Studienbeginn b. definiert als EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn; Bestätigung nach 6 Monaten (beziehungsweise zum vorzeitigen Studienabbruch) c. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz) EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose					

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^c							
RADIANCE B	47	-0,20 (0,84)	-0,01 (0,10)	56	-0,31 (0,87)	-0,10 (0,09)	0,08 [-0,13; 0,29]; 0,447
SUNBEAM ^d	44	-0,16 (0,66)	0,08 (0,08)	60	-0,21 (0,90)	0,07 (0,08)	0,01 [-0,12; 0,14]; 0,912
Gesamt							0,03 [-0,08; 0,14] ^e ; 0,602 ^e
Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden] ^f)							
RADIANCE B	46	6,7 (2,5)	0,6 (0,7)	48	7,3 (3,3)	1,5 (0,7)	-0,88 [-2,45; 0,68]
SUNBEAM	43	6,7 (2,9)	-0,4 (0,5)	58	7,0 (4,1)	-0,3 (0,5)	-0,12 [-0,91; 0,66]
Gesamt							-0,27 [-0,97; 0,43] ^e
Koordination (9-HPT [Sekunden] ^f)							
RADIANCE B	46	23,3 (7,5)	0,9 (1,6)	48	24,7 (9,5)	1,7 (1,7)	-0,86 [-4,49; 2,78]
SUNBEAM	43	23,9 (6,0)	0,7 (0,8)	58	25,6 (14,8)	0,0 (0,8)	0,69 [-0,60; 1,98]
Gesamt							0,52 [-0,70; 1,73] ^e
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten] ^g)							
RADIANCE B	46	42,9 (14,0)	3,4 (1,4)	48	40,8 (12,9)	4,2 (1,5)	-0,75 [-4,01; 2,51]
SUNBEAM				Instrument nicht verwendet			
Kognition (SDMT [korrekte Antworten] ^g)							
RADIANCE B				Instrument nicht verwendet			
SUNBEAM	43	45,4 (14,6)	1,8 (1,6)	58	43,4 (14,2)	1,1 (1,6)	0,74 [-1,94; 3,42]
Sehvermögen (LCLA Kontrast 100 % [korrekt erkannte Buchstaben] ^g)							
RADIANCE B	45	51,8 (7,1)	0,9 (1,0)	48	51,7 (7,9)	0,6 (1,0)	0,28 [-1,98; 2,54]; 0,804
SUNBEAM	43	51,6 (8,3)	0,4 (1,5)	58	51,4 (8,5)	-1,5 (1,5)	1,98 [-0,42; 4,39]; 0,105
Gesamt							1,08 [-0,57; 2,72] ^e ; 0,200 ^e

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL-54 ^c							
Summenscore PHCS ^g							
RADIANCE B	47	67,4 (20,1)	-1,0 (1,8)	56	66,8 (18,7)	-2,7 (1,7)	1,75 [-2,06; 5,56]; 0,364
SUNBEAM	43	66,6 (17,8)	1,6 (2,9)	60	65,7 (19,7)	0,7 (2,9)	0,95 [-3,78; 5,68]; 0,691
Gesamt							1,44 [-1,53; 4,40] ^e ; 0,343 ^e
Summenscore MHCS ^h							
RADIANCE B	47	73,5 (18,9)	-0,5 (2,2)	56	69,1 (17,1)	-5,9 (2,2)	5,34 [0,36; 10,32]; 0,036
SUNBEAM	44	71,0 (17,7)	-1,4 (3,0)	60	69,2 (21,0)	-0,5 (3,0)	-0,91 [-5,80; 3,98]; 0,713
Gesamt							2,16 [-1,33; 5,65] ^e ; 0,225 ^e
körperliche Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	47	72,4 (26,4)	-5,5 (2,6)	56	69,0 (26,2)	-1,9 (2,5)	-3,57 [-9,08; 1,95]
SUNBEAM	44	65,9 (25,8)	0,4 (4,1)	60	69,5 (25,6)	-1,3 (3,9)	1,68 [-4,75; 8,12]
Gesamt							-1,35 [-5,53; 2,84] ^e
körperliche Rollenfunktion							
RADIANCE B	47	61,2 (42,3)	-4,2 (5,6)	56	56,6 (43,7)	-11,9 (5,3)	7,64 [-4,64; 19,92]
SUNBEAM	44	58,7 (37,9)	8,6 (8,7)	60	56,3 (41,8)	4,2 (8,6)	4,47 [-9,57; 18,52]
Gesamt							6,27 [-2,98; 15,51] ^e
emotionale Rollenfunktion							
RADIANCE B	47	79,4 (36,5)	-0,3 (5,9)	56	71,9 (37,4)	-19,2 (5,7)	18,90 [5,77; 32,04]
SUNBEAM	44	69,4 (37,6)	2,18 (7,7)	60	71,1 (38,6)	9,0 (7,6)	-6,82 [-19,31; 5,68]
Gesamt							5,40 [-3,65; 14,45] ^e

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Schmerz							
RADIANCE B	47	78,2 (25,2)	-2,2 (2,5)	56	78,2 (21,1)	-2,2 (2,4)	-0,07 [-5,56; 5,42]
SUNBEAM	44	78,0 (24,8)	1,0 (4,8)	60	77,8 (23,2)	0,2 (4,7)	0,83 [-6,90; 8,57]
Gesamt							0,23 [-4,25; 4,71] ^e
psychisches Wohlbefinden							
RADIANCE B	47	72,3 (17,1)	0,3 (2,3)	56	68,2 (17,8)	-4,9 (2,2)	5,15 [0,10; 10,20]
SUNBEAM	44	69,3 (18,3)	-0,6 (3,1)	60	66,6 (21,7)	-3,1 (3,1)	2,52 [-2,53; 7,57]
Gesamt							3,84 [0,26; 7,41] ^e
Vitalität							
RADIANCE B	47	55,9 (21,8)	1,6 (2,5)	56	56,6 (22,2)	-3,8 (2,4)	5,42 [-0,05; 10,89]
SUNBEAM	44	58,7 (17,5)	0,4 (3,4)	60	56,7 (22,1)	-0,6 (3,3)	1,04 [-4,38; 6,46]
Gesamt							3,21 [-0,64; 7,06] ^e
Gesundheitswahrnehmung							
RADIANCE B	47	55,0 (20,9)	-3,2 (2,5)	56	55,6 (18,5)	-1,3 (2,4)	-1,97 [-7,44; 3,51]
SUNBEAM	44	53,6 (18,7)	3,7 (3,2)	60	51,9 (22,0)	2,1 (3,1)	1,63 [-3,49; 6,75]
Gesamt							-0,05 [-3,79; 3,69] ^e
soziale Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	47	79,4 (21,3)	-2,7 (2,4)	56	78,4 (18,9)	-4,8 (2,3)	2,09 [-3,14; 7,32]
SUNBEAM	44	76,0 (18,8)	0,1 (3,8)	60	78,5 (19,1)	-0,4 (3,7)	0,50 [-5,66; 6,65]
Gesamt							1,42 [-2,56; 5,41] ^e
kognitive Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	47	74,8 (25,2)	-1,3 (2,5)	56	73,1 (22,9)	0,3 (2,4)	-1,55 [-6,98; 3,88]
SUNBEAM	44	78,9 (18,0)	-3,5 (3,3)	60	72,8 (24,4)	-0,4 (3,2)	-3,10 [-8,44; 2,23]
Gesamt							-2,34 [-6,14; 1,47] ^e

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
gesundheitliche Sorgen							
RADIANCE B	47	70,2 (23,7)	-2,1 (2,7)	56	66,8 (21,3)	-3,1 (2,6)	1,00 [-5,04; 7,04]
SUNBEAM	44	72,5 (20,9)	-5,3 (4,3)	60	70,9 (23,0)	-7,1 (4,2)	1,80 [-5,15; 8,75]
Gesamt							1,34 [-3,21; 5,90] ^e
Lebensqualität							
RADIANCE B	47	69,0 (15,9)	-0,6 (1,8)	56	65,3 (17,6)	-0,4 (1,7)	-0,25 [-4,24; 3,75]
SUNBEAM	44	68,3 (17,2)	-1,8 (2,9)	60	66,5 (19,5)	-2,3 (2,9)	0,50 [-4,23; 5,23]
Gesamt							0,06 [-2,99; 3,11] ^e
sexuelle Funktionsfähigkeit							
RADIANCE B	47	76,7 (29,2)	2,7 (2,5)	56	83,3 (23,2)	-2,2 (2,3)	4,87 [-0,59; 10,34]
SUNBEAM	43	82,0 (26,9)	-1,0 (4,9)	60	71,4 (26,2)	-4,4 (4,8)	3,33 [-4,73; 11,40]
Gesamt							4,39 [-0,14; 8,91] ^e
<i>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)ⁱ</i>							
RADIANCE B	47	67,3 (35,7)	1,7 (3,2)	56	71,0 (27,0)	-3,1 (3,0)	4,75 [-2,17; 11,68]
SUNBEAM	44	71,4 (29,2)	4,3 (6,2)	60	65,4 (31,3)	-0,9 (6,1)	5,16 [-4,91; 15,23]
Gesamt							4,88 [-0,82; 10,59] ^e
<i>Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt)ⁱ</i>							
RADIANCE B	47	46,8 (19,2)	6,3 (3,3)	56	47,7 (23,0)	1,7 (3,1)	4,62 [-2,66; 11,89]
SUNBEAM	44	47,7 (21,4)	16,4 (5,4)	60	47,1 (24,0)	10,6 (5,2)	5,86 [-2,78; 14,49]
Gesamt							5,13 [-0,43; 10,70] ^e

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^b (SE)	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. 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 pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht c. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod. d. Bei der Berechnung des z-Scores wurden Ergebnisse des SDMT anstelle des PASAT-3 berücksichtigt. e. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz) f. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod. g. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit. h. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität. i. Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt. 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA Kovarianzanalyse; 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 ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health Composite Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Metaanalyse der Studien RADIANCE B und SUNBEAM legt der pU in Modul 4 A keine p-Werte vor. Für die vorliegenden Endpunkte, bei denen die Gesamteffektschätzung nicht aus eigenen Berechnungen stammt, wurde daher die statistische Signifikanz auf Basis der 95 %-KIs bestimmt. Dabei gilt als statistisch signifikant, wenn das 95 %-KI den Nulleffekt nicht überdeckt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein Ereignis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

In der Metaanalyse der jährlichen Schubraten bestätigter Krankheitsschübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe für die relevante Teilpopulation eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Männer ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Für Frauen zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, für Frauen ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht keine Subgruppendaten zur Ableitung eines Zusatznutzen heran und leitet für die gesamte relevante Teilpopulation für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe einen Beleg für einen Zusatznutzen für Ozanimod ab.

Die ergänzend dargestellte Operationalisierung Krankheitsschübe nach Schweregrad zeigt weniger schwerwiegende (zur Hospitalisierung führende) Krankheitsschübe im Ozanimod-Arm als im IFN- β 1a-Arm in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

In der Metaanalyse zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

Operationalisierung

Die Operationalisierung des Endpunkts Schweregrad der Behinderung entspricht der in Abschnitt 2.3.2.3 zu Fragestellung 1 bereits beschriebenen.

Ergebnis

In der Metaanalyse zeigt sich für den z-Score des MSFC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, wobei er neben dem MSFC-z-Score auch noch die einzelnen Ergebnisse zum T25-FW, 9-HPT, PASAT-3 und SDMT zur Veränderung gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Sehvermögen (LCLA)

Für den Endpunkt Sehvermögen, erhoben mittels LCLA, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt der Behinderungsprogression zuordnet.

Zusätzlich legt der pU weitere Sensitivitätsanalysen mit alternativen Kontraststufen (1,25 % und 2,5 %) vor, die die Ergebnisse der der Hauptanalyse (Kontraststufe 100 %) unterstützen.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM nicht erhoben wurden. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL-54)

Operationalisierung

Die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsspezifische Lebensqualität entspricht der in Abschnitt 2.3.2.3 zu Fragestellung 1 bereits beschriebenen.

Ergebnis

In der Metaanalyse zeigt sich sowohl für den PHCS als auch für den MHCS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich insgesamt für die krankheitsspezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein geringer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Eine Auswahl von spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht möglich, da 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 Dossiervorlage vorgegebenen Häufigkeitskriterien vornimmt (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Alter (≤ 40 , > 40 Jahre) und Geschlecht (weiblich, männlich) als potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 24 zeigt die Subgruppenergebnisse von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Tabelle 24: Subgruppen (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a	
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a	
Morbidität								
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)								
jährliche Schubrate (Gesamt)								
Geschlecht								
RADIANCE B								
Männer	13	k. A.	k. A.	16	k. A.	k. A.	0,09 [0,01; 0,68]; k. A.	
Frauen	34	k. A.	k. A.	40	k. A.	k. A.	0,62 [0,31; 1,24]; k. A.	
SUNBEAM								
Männer	17	k. A.	k. A.	19	k. A.	k. A.	0,19 [0,04; 0,83]; k. A.	
Frauen	27	k. A.	k. A.	41	k. A.	k. A.	0,56 [0,24; 1,30]; k. A.	
Gesamt							Interaktion:	p-Wert = 0,034
Männer								0,14 [0,04; 0,48] ^b ; k. A.
Frauen								0,60 [0,35; 1,02] ^b ; k. A.
a. jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell								
b. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)								
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n _E : Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose								

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich für die relevante Teilpopulation eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ozanimod. Daraus ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a.

Für Frauen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, für Frauen ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Für die Subgruppenanalysen legt der pU in Modul 4 A lediglich die Effektschätzungen je Subgruppe und Studie sowie das Ergebnis der Metaanalyse vor. Angaben zu den einzelnen

Behandlungsarmen liegen nicht vor. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe fehlen insbesondere für die Behandlungsarme Angaben zur Anzahl an Ereignissen, dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate (siehe Tabelle 24). Eine Abschätzung, wie viele Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Subgruppe Schübe aufweisen, ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Die Bewertung des Zusatznutzens für diesen Endpunkt erfolgt daher ausschließlich basierend auf den Effektschätzungen. Die durch die fehlenden Angaben verursachte Unsicherheit wird bei der Ausmaßbewertung berücksichtigt (siehe Tabelle 25).

Die Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Er stellt die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen der Studien zwar dar, zieht sie jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 25).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestätigte Krankheitsschübe wurden in den Studien RADIANCE B und SUNBEAM über die EDSS und die jeweiligen Funktionssysteme erhoben. Die ergänzende Darstellung der Schubraten nach Schweregrad in Tabelle 21 zeigt, dass mehr als die Hälfte der Schübe schwerwiegend waren. Ein schwerwiegender Schub bedingt gemäß Informationen des pU eine Hospitalisierung. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikation zugeordnet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ozanimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
bestätigte Krankheitsschübe		
Geschlecht		
Männer	Rate: k. A. Rate Ratio: 0,14 [0,04; 0,48]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko: k. A. Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich ^c
Frauen	Rate: k. A. Rate Ratio: 0,60 [0,35; 1,02]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
bestätigte Behinderungsprogression	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,55 [0,84; 24,63]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung MSFC-z-Score	Änderung: –0,01–0,08 vs. –0,10–0,07 ^d MD: 0,03 [–0,08; 0,14]; p = 0,602	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sehvermögen LCLA	Änderung: 0,4–0,9 vs. –1,5–0,6 ^d MD: 1,08 [–0,57; 2,72]; p = 0,200	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQol-54		
PHCS	Änderung: –1,0–1,6 vs. –2,7–0,7 MD: 1,44 [–1,53; 4,40]; p = 0,343	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MHCS	Änderung: –1,4 bis –0,5 vs. –5,9 bis –0,5 ^d MD: 2,16 [–1,33; 5,65]; p = 0,225	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ozanimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	0–6,8 % vs. 1,7–3,6 % ^d RR: 1,28 [0,30; 5,37]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–6,8 % vs. 3,3–7,1 % ^d RR: 0,69 [0,20; 2,42]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. aufgrund fehlender Angabe zum Anteil der Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm, ist das Ausmaß nicht quantifizierbar d. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Rate pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; 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. e.: nicht erreicht; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 26 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Bestätigte Krankheitsschübe □ Geschlecht (Männer) Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	–
Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu spezifischen UEs vor.	
IFN-β: Interferon beta; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose	

In der Gesamtschau liegt ausschließlich ein positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen für die Subgruppe der Männer vor. Aufgrund der Effektmodifikation durch das Geschlecht wird der Zusatznutzen getrennt für Frauen und Männer abgeleitet.

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Männer ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN- β 1a mit mindestens beträchtlichen Ausmaßes. Das Ausmaß ist nicht quantifizierbar, da Angaben zum Anteil der Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm im Modul 4 A des pU fehlen (siehe Abschnitt 2.3.2.4).

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.

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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 27 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 27: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie ^b vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren^c Zusatznutzen, mindestens beträchtlich ▪ Frauen: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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>c. aufgrund fehlender Angabe zum Anteil der Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm, ist das Ausmaß nicht quantifizierbar</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiple Sklerose (MS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ozanimod als erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde [10].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2).

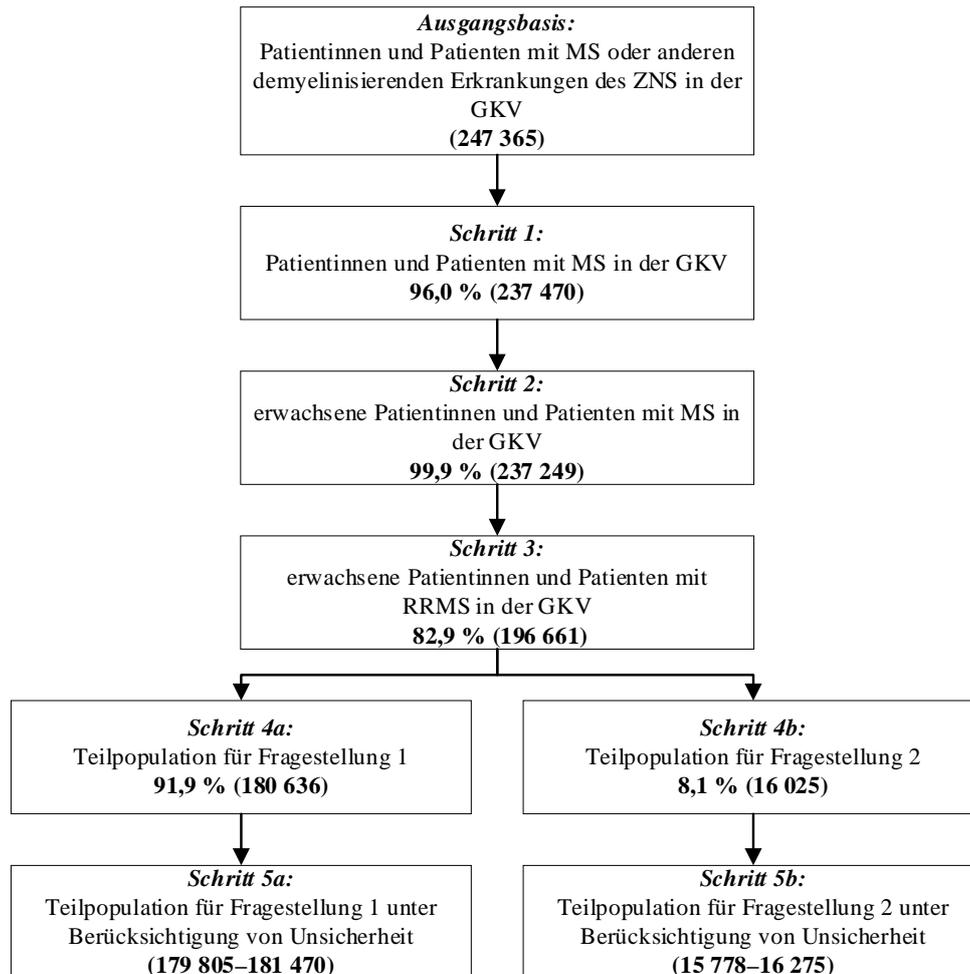
Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass eine angemessene (Vor-)Behandlung in der Regel mindestens 6 Monate umfasst. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt für die RRMS einen ungedeckten therapeutischen Bedarf an einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatz nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen eingeschränkt wird und das gleichzeitig mit einer möglichst niedrigen therapeutischen Last für die Patientin bzw. den Patienten verbunden ist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Dabei berechnet der pU sowohl einen Punktschätzer (Ergebnis Schritt 4), als auch eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Ergebnis Schritt 5). Das Vorgehen wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stützt sich der pU auf Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS; bis Ende 2019: Bundesversicherungsamt), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Laut pU wird im herangezogenen Jahresausgleichsbescheid für das Ausgleichsjahr 2018 die MS zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) 072 (multiple Sklerose ohne Dauermedikation) und HMG 234 (multiple Sklerose mit Dauermedikation) abgebildet [17]. Diese beinhalten die Diagnosecodes G35.- bis G37.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Anhand der Anzahl der Versichertentage in HMG 072 und HMG 234 berechnet der pU unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im Jahr

2018 durchgängig 365 Tage versichert waren, eine Anzahl von 247 365 Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV ab.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose (G35.-) an allen Patientinnen und Patienten mit MS und anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS verweist der pU auf das Dossier zu Teriflunomid aus dem Jahr 2013 [18], in dem auf Basis einer Anfrage an das BAS ein Anteil von 4 % für Patientinnen und Patienten mit einer anderen demyelinisierenden Erkrankung für das Jahr 2010 berichtet wurde. Der pU geht mit Verweis auf Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Entwicklung der vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit Haupt- und Nebendiagnosen G35.- bis G37.- nicht von einer wesentlichen Veränderung der Anteile über die Zeit aus [19]. Dementsprechend setzt er für Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose an allen Patientinnen und Patienten in den HMG 072 und HMG 234 einen Anteil von 96 % an und berechnet somit eine Anzahl von 237 470 Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV

Für die weitere Eingrenzung der Zielpopulation in den Schritten 2 bis 5 zieht der pU eine von ihm beauftragte Analyse des MS-Registers des NeuroTransData(NTD)-Verbundes heran, die ausschließlich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4 und Abschnitt 3.2.6) beschrieben wird. Beim NTD handelt es sich laut pU um einen Zusammenschluss von derzeit 66 neurologisch / psychiatrisch tätigen Praxen in Deutschland, die zusammen pro Jahr etwa 600 000 Patientinnen und Patienten betreuen. In die Analyse wurden die Daten von allen gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose eingeschlossen, die zum Stichtag 31.12.2018 im NTD-Register erfasst waren und für die im Jahr 2018 mindestens 1 Visite dokumentiert ist (n = 10 707).

Auf Basis der Auswertung des NTD-Registers setzt der pU einen Wert von 99,9 % für den Anteil der Erwachsenen an allen Patientinnen und Patienten mit MS aus dem vorherigen Schritt an. Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 237 249 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV

Laut pU weisen in der NTD-Registeranalyse von 10 697 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS 8876 eine schubförmig remittierende Verlaufsform auf. Dementsprechend setzt der pU für die RRMS einen Anteil von 82,9 % an. Übertragen auf das Ergebnis des vorrangegangenen Schritts berechnet der pU eine Anzahl von 196 661 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV.

Schritt 4: Aufteilung in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Anschließend teilt der pU die Population aus dem vorherigen Schritt je nach Vorbehandlungsstatus und Krankheitsaktivität in 2 Teilpopulationen auf. Für diesen Schritt

wurden in der NTD-Registeranalyse nur Patientinnen und Patienten mit RRMS berücksichtigt, bei denen im Jahr 2018 mindestens eine Magnetresonanztomografie(MRT)-Untersuchung dokumentiert wurde.

Um anhand der NTD-Registeranalyse diejenigen Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie zu identifizieren (Fragestellung 2), mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- angemessene Vorbehandlung: Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie im vorangegangenen Jahr über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erfolgt
- hohe Krankheitsaktivität:
 - mindestens 1 qualifizierender Schub im vorangegangenen Jahr oder
 - mindestens 1 qualifizierende Gd-anreichernde Läsion in der MRT-Untersuchung im vorangegangenen Jahr nachgewiesen

Als qualifizierendes Ereignis wurde laut pU jeder Schub oder jede Gd-anreichernde Läsion verstanden, die während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie aufgetreten waren mit einem maximalen Abstand von 2 Monaten zum Ende der Vorbehandlung.

Von insgesamt 3608 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS des NTD-Registers, bei denen für das Jahr 2018 mindestens eine MRT-Untersuchung vorlag, erfüllen 294 (8,1 %) die beschriebenen Kriterien. Bei den übrigen 91,9 % liegt laut pU entweder keine bzw. keine angemessene Vorbehandlung vor oder die Patientinnen und Patienten weisen unter Vorbehandlung keine hohe Krankheitsaktivität auf. Laut pU sind sie demnach der Teilpopulation für Fragestellung 1 zuzuordnen.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 schätzt der pU somit eine Anzahl von 180 636 Patientinnen und Patienten in der GKV für Fragestellung 1 und 16 025 Patientinnen und Patienten in der GKV für Fragestellung 2.

Schritt 5: Angabe einer Spanne zur Berücksichtigung von Unsicherheiten

Um die Unsicherheit der Schätzung in den vorigen Schritten zu berücksichtigen, berechnet der pU für die Teilpopulationen jeweils ein 95 %-Konfidenzintervall(KI) nach Clopper und Pearson. Für die Berechnung verwendet er die Ergebnisse aus Schritt 4 als Punktschätzer sowie die Gesamtheit der gesetzlich versicherten Personen im Jahr 2018 als Stichprobengröße ($n = 72\,802\,098$) [20]. Auf diese Weise gibt der pU zusätzlich zu den Angaben aus Schritt 4 eine Spanne von 179 805 bis 181 470 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 15 778 bis 16 275 für Fragestellung 2 an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für beide Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen und für Fragestellung 1 überschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend näher erläutert:

Zu Schritt 3

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 [13]. 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. [21,22]). Insgesamt stellt der vom pU angegebene Anteil auf Basis des NTD-Registers somit eher eine Obergrenze dar.

Zu Schritt 4

Zum einen resultiert Unsicherheit daraus, dass derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert, worauf auch der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1) selbst hinweist. Bei den verwendeten Aufgreifkriterien handelt es sich laut pU um die in Modul 4 zur Identifikation relevanter Patientinnen und Patienten in den Studien SUNBEAM und RADIANCE B verwendeten Kriterien.

Zum anderen steht für die Mehrheit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS im NTD-Register keine Information zu MRT-Untersuchungen zu Verfügung, weshalb sie nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Dies führt zu weiterer Unsicherheit bei der Aufteilung in die Teilpopulationen.

Zu Fragestellung 2: Im Abgleich mit früheren Verfahren zur Nutzenbewertung in ähnlichen Anwendungsgebieten stellt der vom pU geschätzte Anteil an Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz krankheitsmodifizierender Therapie eher eine untere Grenze dar (z. B. [21] unter Berücksichtigung der zugehörigen Bewertung [23]).

Zu Fragestellung 1: Das Vorgehen des pU zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten ist nicht vollständig nachvollziehbar, da er die Zielpopulation nicht explizit weiter auf Erwachsene mit aktiver RRMS eingeschränkt hat. Beispielsweise wurden laut Fachinformation in den Studien SUNBEAM und RADIANCE B eine aktive Erkrankung über das Vorliegen von Schüben und / oder Anhaltspunkte für Gd-anreichernde Läsionen in den vorangegangenen 1 bzw. 2 Jahren definiert [10]. Das Vorgehen des pU ist daher mit Unsicherheit behaftet und führt zu einer tendenziellen Überschätzung.

Zu Schritt 5

Der pU gibt an, mittels 95 %-KI nach Clopper und Pearson mögliche Unsicherheiten bei der Schätzung der Zielpopulation zu berücksichtigen. Die Verwendung der Gesamtheit der

gesetzlich Versicherten als Stichprobengröße führt jedoch lediglich zu einer geringen Variation der Schätzung. Stattdessen würde das Schätzen von Konfidenzintervallen bei der Bestimmung der einzelnen Anteilswerte oder die Verwendung von Anteilswerten aus verschiedenen Quellen der unsicheren Datenlage in einem höheren Maße Rechnung tragen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz der Erkrankung in den nächsten 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 2 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für die Fragestellung 2 nach Geschlecht unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung 2 liegen im Dossier keine expliziten Angaben vor. Laut pU liegt der Anteil von an MS erkrankten Frauen zu Männern insgesamt bei etwa 2,3 bis 2,6 zu 1 [13,24-26].

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 28 in Verbindung mit Tabelle 29.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Ozanimod folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:
 - IFN- β 1a oder
 - IFN- β 1b oder
 - Glatirameracetat oder
 - Ocrelizumabunter Berücksichtigung der Zulassung
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:
 - 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)

Zu Ozanimod sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

Für Ozanimod, IFN- β 1a, IFN- β 1b und Ocrelizumab macht der pU Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass es sich bei der RRMS um eine chronische Erkrankung handelt und den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [10,11,27,28] und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird.

Für IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat macht der pU Angaben für unterschiedliche Präparate sowie für IFN- β 1a für unterschiedliche Darreichungsformen. In der nachfolgenden Bewertung wird jeweils das wirtschaftlichste Präparat bzw. die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ozanimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [10,11,27-32].

Für Ozanimod sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU – mit Ausnahme von Alemtuzumab – von einer kontinuierlichen Therapie aus [10,11,27-31]. 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 [32].

Der pU rundet – mit Ausnahme von IFN- β 1b – die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf ganze Zahlen ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern den Fachinformationen [10,11,27-32].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ozanimod geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2020 wieder.

In diesem Zusammenhang weist der pU darauf hin, dass durch die Herabsenkung des Mehrwertsteuersatzes ab dem 01.07.2020 von 19 % auf 16 % [33] für die von ihm herangezogenen Zeitpunkte verschiedene Mehrwertsteuersätze gelten. Zu Zwecken der besseren Vergleichbarkeit macht der pU für Ozanimod zusätzliche Kostenangaben bei Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes von 19 %.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für verschiedene (Labor-)Kontrolluntersuchungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, an. Dies begründet er damit, dass die Überwachung von Laborparametern wie die Erhebung eines Blutbilds (ggf. einschließlich chemischer Blutwerte), Leberfunktionstests, sowie ggf. Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests sowie die Blutdruckmessung regelhafte Bestandteile der Therapiekontrolle in der Behandlung der MS sind. Aus den Fachinformationen ergeben sich je nach Wirkstoff verschiedene durchzuführende Kontrolluntersuchungen [10,11,27-32]. Beispielsweise sind gemäß Fachinformation von Ozanimod bei Abwesenheit klinischer Symptome die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte regelmäßig zu überprüfen [10], während sich diese Leistungen nicht anhand der Fachinformation für Glatirameracetat ableiten lassen [30].

Der pU setzt für Ocrelizumab, Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand des 2. Quartals 2020 an.

Für Ocrelizumab setzt der pU für die Dauer der praxismedizinischen Betreuung eine Spanne aus den EBM-Ziffern 01510 (Dauer > 2 Stunden) und 01511 (Dauer > 4 Stunden) an. Dies ist anhand der aktuellen Version der Fachinformation (Stand: April 2020) nachvollziehbar [28]. Außerdem berücksichtigt der pU für Ocrelizumab Kosten für eine Prämedikation mit Methylprednisolon und einem Antihistaminikum. Für Letzteres ist der Fachinformation keine konkretisierende Angabe zur Dosierung zu entnehmen [28].

Für Alemtuzumab berücksichtigt der pU u. a. Kosten für die Vorbehandlung mit Antihistaminika, die gemäß Fachinformation lediglich in Erwägung gezogen werden können [32]. Gemäß Fachinformation ist Alemtuzumab für Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus infiziert sind, kontraindiziert [32]. Daraus leitet der pU die Notwendigkeit einer Testung auf das humane Immundefizienzvirus zu Behandlungsbeginn ab.

Für Fingolimod setzt der pU die EBM-Ziffer 10211 (hautärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) an. Gemäß Fachinformation von Fingolimod sollte eine Überweisung an einen Dermatologen jedoch nur erfolgen, wenn verdächtige Läsionen entdeckt werden [31].

Der pU berücksichtigt für Ocrelizumab, Alemtuzumab und Natalizumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 30 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Ozanimod basierend auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 25 060,90 € Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind trotz der nicht angesetzten Kosten für Kontrolluntersuchungen in der Größenordnung plausibel.

Für IFN-β 1a, IFN-β 1b und Glatirameracetat beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Ocrelizumab, Alemtuzumab und Natalizumab beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Fingolimod beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN-β 1a, IFN-β 1b, Ocrelizumab, Alemtuzumab und Fingolimod sind trotz der teilweise nicht vollständig nachvollziehbaren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Größenordnung plausibel. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat und Natalizumab sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Kontraindikationen für Ozanimod korrekt gemäß Fachinformation an [10], erwartet dadurch jedoch keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit.

Der pU erläutert, dass aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen zu erwarten sei, dass nur ein Anteil der Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit Ozanimod zur Verfügung steht und eine vollständige Marktdurchdringung nicht eintreffen wird. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Ozanimod kann laut pU jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

Der pU geht davon aus, dass Ozanimod überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ozanimod sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie ^b vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren^c Zusatznutzen, mindestens beträchtlich ▪ Frauen: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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>c. aufgrund fehlender Angabe zum Anteil der Patienten mit (mindestens 1) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm, ist das Ausmaß nicht quantifizierbar</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ozanimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1)	179 805 bis 181 470	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 insbesondere aufgrund der unklaren Operationalisierung der Krankheitsaktivität (siehe Schritt 4) mit Unsicherheit versehen. Darüber hinaus stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 aufgrund der fehlenden Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS und aktiver Erkrankung eine Überschätzung dar.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	15 778 bis 16 275	
	Frauen	k. A. ^b	
	Männer	k. A. ^b	
<p>a. Angabe des pU b. Zu Anteilen dieser Subgruppen liegen für die Fragestellung 2 im Dossier keine expliziten Angaben vor. Laut pU liegt der Anteil von an MS erkrankten Frauen zu Männern insgesamt bei etwa 2,3 bis 2,6 zu 1. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ozanimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1)	25 060,90 ^b	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ozanimod, IFN-β 1a, IFN-β 1b, Ocrelizumab, Alemtuzumab und Fingolimod sind trotz der teilweise nicht vollständig nachvollziehbaren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Größenordnung plausibel. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat und Natalizumab sind plausibel.
IFN-β 1a		19 918,60 ^b	
IFN-β 1b		16 029,37 ^b	
Glatirameracetat		13 121,02 ^b	
Ocrelizumab		25 520,40– 25 614,68 ^c	
Ozanimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	25 060,90 ^b	
Alemtuzumab		Jahr 1: 53 347,24 ^c Jahr 2: 31 984,12 ^c	
Fingolimod		22 134,26 ^d	
Natalizumab		31 338,19 ^c	
IFN-β 1a		19 918,60 ^b	
IFN-β 1b		16 029,37 ^b	
Glatirameracetat		13 121,02 ^b	
a. Angabe des pU. Dargestellt sind lediglich die Angaben zu den wirtschaftlichsten Präparaten zu einem Mehrwertsteuersatz von 19 %. b. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. c. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfsstaxe. d. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 Herzfrequenzverringering 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.*
- 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:

- *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:

o Symptomatische Bradykardie

o Schwerer Leberfunktionseinschränkung

o Schwerwiegende opportunistische Infektionen einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

o Makulaödem

o Maligne Erkrankungen

o Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

o Embryofetale Toxizität bei exponierten schwangeren Frauen

• Fehlende Informationen:

o Langfristige kardiovaskuläre Auswirkungen

o Auswirkungen nach Absetzen des Arzneimittels

o 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Celgene. Efficacy and safety study of ozanimod in relapsing multiple sclerosis (radiance study): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.06.2019 [Zugriff: 30.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047734>.
3. Receptos. A phase 2/3, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled (part a) and double-blind, double-dummy, active controlled (part b), parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 30.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40.
4. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L 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(11): 1021-1033.
5. Receptos. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of rpc1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. 10.06.2016 [Zugriff: 30.07.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-15>.
6. Celgene. Phase 3 study of RPC1063 in relapsing MS: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2017 [Zugriff: 30.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294058>.
7. Celgene International II Sàrl (CIS II). A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 30.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002320-27.
8. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L 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(11): 1009-1020.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.

10. Celgene GmbH. Zeposia®. 2020.
11. Biogen GmbH. AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung [online]. 09.2019 [Zugriff: 23.06.2020].
12. European Medicines Agency. Assessment report - Zeposia. International non-proprietary name: ozanimod. Procedure No. EMEA/H/C/004835/0000 [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. M. S. Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. (Stand: August 2019) [online]. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf.
14. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): administration and scoring manual [online]. 10.2001 [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC_Manual_and_Forms.pdf.
15. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RH. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler* 2010; 16(2): 228-237.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
17. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2018 [online]. [Zugriff: 05.12.2019]. URL: https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/20191115_Risikogruppenanteile_Jahresausgleich_2018.xlsx.
18. Sanofi-Aventis Groupe. Teriflunomid (AUBAGIO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.09.2013 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/dossier>.
19. Statistisches Bundesamt. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) (23131-0001); Nebendiagnosen der vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Nebendiagnosen ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) (23141-0001) [online]. [Zugriff: 25.04.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de>.
20. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. [Zugriff: 05.11.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

21. Merck Serono. Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.11.2017 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/334/#tab/dossier>.
22. Roche Pharma. Ocrelizumab (OCREVUS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 10.01.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#tab/dossier>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cladribin (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-62 [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 600). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-62_Cladribin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09 [online]. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>.
25. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Nervenarzt 2014; 85(8): 990-998.
26. Kip M, Zimmermann A, Bleß H-H. Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß HH (Ed). Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 13-21. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-49204-8_2.
27. Novartis Pharma GmbH. Extavia®250 Mikrogramm/ml. 2008.
28. Roche. Ocrevus: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Biogen. TYSABRI 300 mg: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Mylan. CLIFT 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Novartis Pharma GmbH. GILENYA® 0,25 mg/0,5 mg Hartkapseln. 2011.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.
33. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse der Studie RADIANCE B zu Monat 24

A.1 – Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS

Tabelle 31: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 24 Monate, Studie RADIANCE B

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	371	1 (0,3)	366	0 (0)	2,96 [0,12; 72,42] ^b ; 0,321
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	371	278 (74,9)	366	304 (83,1)	–
SUEs	371	24 (6,5)	366	25 (6,8)	0,95 [0,55; 1,63]; 0,844
Abbruch wegen UEs	371	11 (3,0)	366	13 (3,5)	0,83 [0,38; 1,84]; 0,654
<p>a. RR und KI: laut pU „stratifizierte logistische Regression“, wobei der pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>b. Modell ohne Stratifikationsfaktoren</p> <p>k. A.: keine Angabe; IFN-β: Interferon beta; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 24 Monate, Studie RADIANCE B

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	47	0 (0)	56	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	47	33 (70,2)	56	48 (85,7)	–
SUEs	47	3 (6,4)	56	2 (3,6)	1,79 [0,31; 10,25]; 0,511
Abbruch wegen UEs	47	1 (2,1)	56	4 (7,1)	0,30 [0,03; 2,57]; 0,240
a. RR und KI: laut pU „stratifizierte logistische Regression“, wobei der pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test k. A.: keine Angabe; IFN-β: Interferon beta; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Studie RADIANCE B (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	
Morbidität							
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^c	370	0,03 (0,68)	-0,04 (0,05)	367	0,05 (0,67)	-0,05 (0,05)	0,01 [-0,08; 0,11]; 0,825
Gehfähigkeit (T25- FW [Sekunden] ^d)	334	5,8 (2,2)	1,1 (0,2)	321	5,7 (2,8)	0,8 (0,2)	0,30 [-0,06; 0,66]
Koordination (9-HPT [Sekunden] ^d)	335	22,3 (6,7)	2,2 (0,6)	323	21,6 (5,2)	2,0 (0,6)	0,18 [-0,87; 1,24]
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten] ^e)	331	48,3 (11,3)	1,1 (0,5)	322	48,4 (10,1)	1,0 (0,5)	0,06 [-0,88; 1,00]
Sehvermögen (LCLA Kontrast 100 % [korrekt erkannte Buchstaben] ^e)	330	53,6 (8,4)	-0,4 (0,5)	317	53,5 (8,0)	0,1 (0,5)	-0,49 [-1,36; 0,37]; 0,265
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL-54 ^c							
Summenscore PHCS ^e	370	69,2 (18,0)	-1,8 (1,0)	367	72,0 (16,4)	-2,7 (1,0)	0,87 [-0,88; 2,61]; 0,329
Summenscore MHCS ^f	370	73,0 (17,7)	-3,4 (1,2)	367	73,4 (17,6)	-2,9 (1,2)	-0,48 [-2,61; 1,65]; 0,657
Körperliche Funktionsfähigkeit	370	73,5 (24,3)	-3,7 (1,3)	367	77,7 (22,8)	-4,1 (1,3)	0,36 [-1,93; 2,65]
Körperliche Rollenfunktion	370	63,6 (41,7)	-7,8 (2,6)	367	68,0 (39,4)	-8,9 (2,6)	1,06 [-3,68; 5,79]
Emotionale Rollenfunktion	370	79,1 (35,4)	-10,6 (2,6)	367	77,9 (36,1)	-8,4 (2,6)	-2,19 [-6,88; 2,51]
Schmerz	370	79,3 (21,6)	-4,5 (1,4)	367	80,0 (20,7)	-4,3 (1,4)	-0,17 [-2,64; 2,30]
Psychisches Wohlbefinden	370	70,5 (17,1)	-2,5 (1,1)	367	70,3 (16,1)	-1,6 (1,1)	-0,94 [-3,00; 1,12]
Vitalität	370	59,1 (19,7)	-1,9 (1,2)	367	59,6 (19,2)	-1,4 (1,2)	-0,49 [-2,61; 1,64]
Gesundheits- wahrnehmung	370	56,3 (19,0)	-2,5 (1,2)	367	58,1 (18,4)	-2,5 (1,2)	0,05 [-2,13; 2,24]
Soziale Funktionsfähigkeit	370	80,2 (19,6)	-3,8 (1,2)	367	82,4 (18,1)	-5,4 (1,2)	1,65 [-0,46; 3,76]
Kognitive Funktionsfähigkeit	370	76,1 (21,8)	-0,9 (1,3)	367	79,0 (20,3)	-1,1 (1,2)	0,15 [-2,12; 2,43]
Gesundheitliche Sorgen	370	67,9 (22,7)	0,5 (1,3)	367	70,7 (21,3)	-0,1 (1,3)	0,61 [-1,76; 2,97]

Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS), Studie RADIANCE B (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	
Lebensqualität	370	70,4 (14,9)	-2,0 (1,0)	367	69,9 (16,0)	-3,1 (1,0)	1,12 [-0,75; 2,99]
sexuelle Funktionsfähigkeit	370	82,7 (24,2)	-2,2 (1,4)	367	85,2 (22,5)	-2,6 (1,4)	0,32 [-2,27; 2,91]
<i>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)^g</i>	370	70,7 (28,9)	-1,6 (1,8)	367	72,2 (27,7)	-1,7 (1,8)	0,12 [-3,16; 3,40]
<i>Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt)^g</i>	370	43,6 (23,5)	8,6 (1,7)	367	46,8 (23,4)	7,6 (1,6)	1,01 [-1,98; 4,00]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. 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 pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht
c. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.
d. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.
e. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit.
f. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität.
g. Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.

9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MHCS: Mental Health Composite Score; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health Composite Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose
SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk

A.2 – Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

Tabelle 34: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Zeitpunkt 24 Monate, Studie RADIANCE B

Endpunktkategorie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	47	0 (0)	56	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	47	33 (70,2)	56	48 (85,7)	–
SUEs	47	3 (6,4)	56	2 (3,6)	1,79 [0,31; 10,25]; 0,511
Abbruch wegen UEs	47	1 (2,1)	56	4 (7,1)	0,30 [0,03; 2,57]; 0,240
a. RR und KI: laut pU „stratifizierte logistische Regression“, wobei der pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
k. A.: keine Angabe; IFN-β: Interferon beta; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 35: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Studie RADIANCE B (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	
Morbidität							
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^c	47	-0,20 (0,84)	-0,19 (0,17)	56	-0,31 (0,87)	-0,37 (0,17)	0,18 [-0,20; 0,56]; 0,355
T25-FW [Sekunden] ^d	42	6,8 (2,6)	1,0 (0,4)	44	7,0 (3,0)	0,6 (0,4)	0,38 [-0,47; 1,23]
9-HPT [Sekunden] ^d	42	23,6 (7,7)	-0,3 (0,7)	44	23,9 (9,0)	0,0 (0,8)	-0,34 [-2,06; 1,38]
PASAT-3 [korrekte Antworten] ^c	42	41,4 (13,7)	2,0 (1,6)	43	41,5 (12,3)	1,3 (1,7)	0,61 [-3,01; 4,23]
Sehvermögen							
LCLA Kontrast 100 % [korrekt erkannte Buchstaben] ^c	41	51,7 (7,3)	-1,6 (1,0)	44	52,3 (7,5)	-0,3 (1,1)	-1,28 [-3,61; 1,06]; 0,279
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL-54 ^c							
Summenscore PHCS ^e	47	67,4 (20,1)	-0,2 (2,0)	56	66,8 (18,7)	-4,8 (1,9)	4,65 [0,25; 9,04]; 0,038 SMD: 0,41 [0,02; 0,80]
Summenscore MHCS ^f	47	73,5 (18,9)	0,8 (2,5)	56	69,1 (17,1)	-7,2 (2,4)	7,95 [2,46; 13,45]; 0,005 SMD: 0,56 [0,17; 0,96]
Körperliche Funktionsfähigkeit	47	72,4 (26,4)	-4,7 (3,1)	56	69,0 (26,2)	-4,0 (3,1)	-0,66 [-7,39; 6,07]
Körperliche Rollenfunktion	47	61,2 (42,3)	4,1 (5,8)	56	56,6 (43,7)	-6,1 (5,5)	10,18 [-2,56; 22,93]
Emotionale Rollenfunktion	47	79,4 (36,5)	1,3 (6,2)	56	71,9 (37,4)	-18,2 (6,0)	19,55 [5,66; 33,43]
Schmerz	47	78,2 (25,2)	-3,6 (2,8)	56	78,2 (21,1)	-11,3 (2,7)	7,73 [1,49; 13,96]
Psychisches Wohlbefinden	47	72,3 (17,1)	-0,6 (2,4)	56	68,2 (17,8)	-7,3 (2,3)	6,74 [1,39; 12,10]
Vitalität	47	55,9 (21,8)	-0,6 (2,7)	56	56,6 (22,2)	-5,5 (2,6)	4,92 [-1,01; 10,84]
Gesundheits- wahrnehmung	47	55,0 (20,9)	-2,2 (2,3)	56	55,6 (18,5)	-4,4 (2,2)	2,16 [-2,95; 7,27]
Soziale Funktionsfähigkeit	47	79,4 (21,3)	-4,5 (2,7)	56	78,4 (18,9)	-10,2 (2,6)	5,69 [-0,22; 11,60]
Kognitive Funktionsfähigkeit	47	74,8 (25,2)	-0,4 (2,8)	56	73,1 (22,9)	-2,5 (2,7)	2,13 [-3,93; 8,19]

Tabelle 35: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS), Studie RADIANCE B (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW ^b (SE)	
Gesundheitliche Sorgen	47	70,2 (23,7)	1,0 (3,1)	56	66,8 (21,3)	-4,1 (3,0)	5,15 [-1,66; 11,96]
Lebensqualität	47	69,0 (15,9)	2,1 (2,0)	56	65,3 (17,6)	-2,7 (2,0)	4,78 [0,31; 9,25]
Sexuelle Funktionsfähigkeit	47	76,7 (29,2)	0,3 (2,8)	56	83,3 (23,2)	-1,7 (2,6)	1,96 [-4,19; 8,10]
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt) ^g	47	67,3 (35,7)	1,5 (4,0)	56	71,0 (27,0)	-4,2 (3,8)	5,68 [-3,05; 14,42]
Veränderung der Gesundheit (ergänzend dargestellt) ^g	47	46,8 (19,2)	7,2 (2,7)	56	47,7 (23,0)	-0,1 (2,5)	7,29 [1,42; 13,17]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b. 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 pU keine Angaben zu den verwendeten Faktoren macht
 c. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.
 d. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Ozanimod.
 e. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, sexuelle Funktionsfähigkeit.
 f. In diesem Summenscore werden folgende Subskalen zusammengefasst: emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, kognitive Funktionsfähigkeit, gesundheitliche Sorgen, Lebensqualität.
 g. Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.

9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MHCS: Mental Health Composite Score; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health Composite Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (laut pU nach Hedges' g); T25-FW: Timed 25-Foot Walk

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu den Studien RADIANCE B und SUNBEAM

B.1 – Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS

Bestätigte Behinderungsprogression

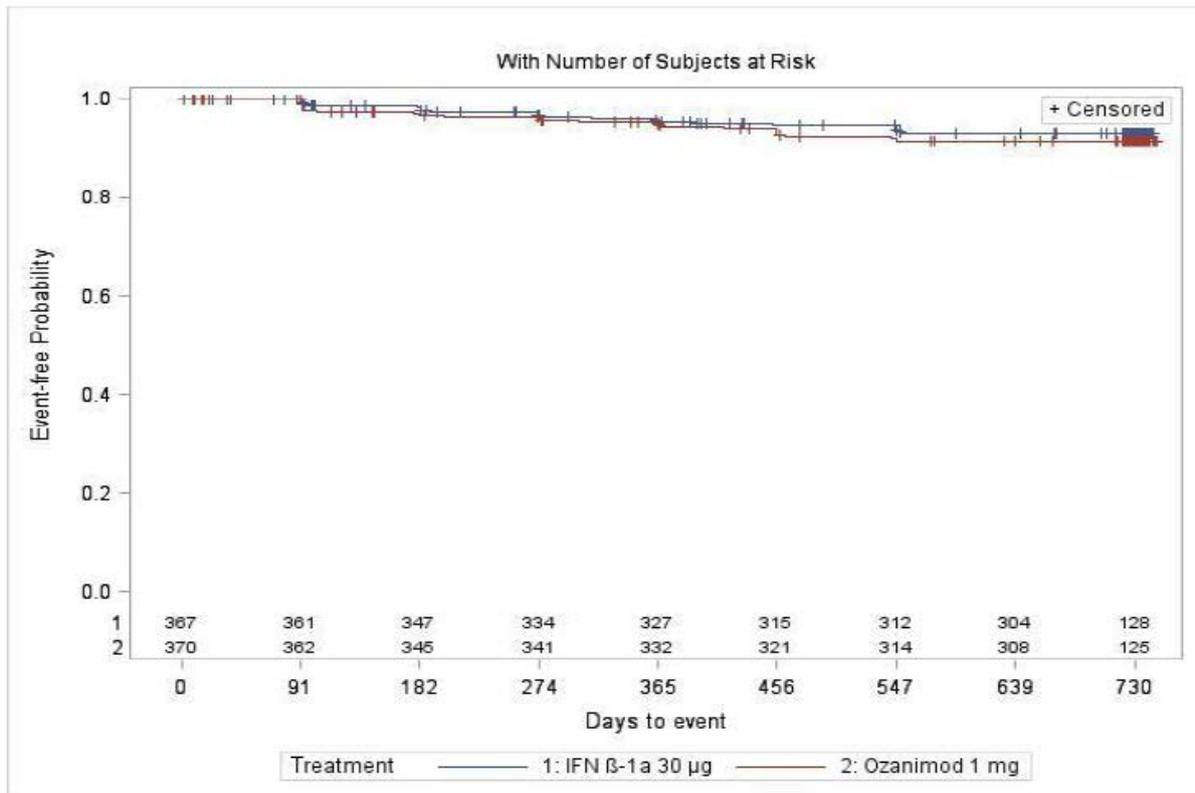


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studie RADIANCE B, Teilpopulation der therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende)

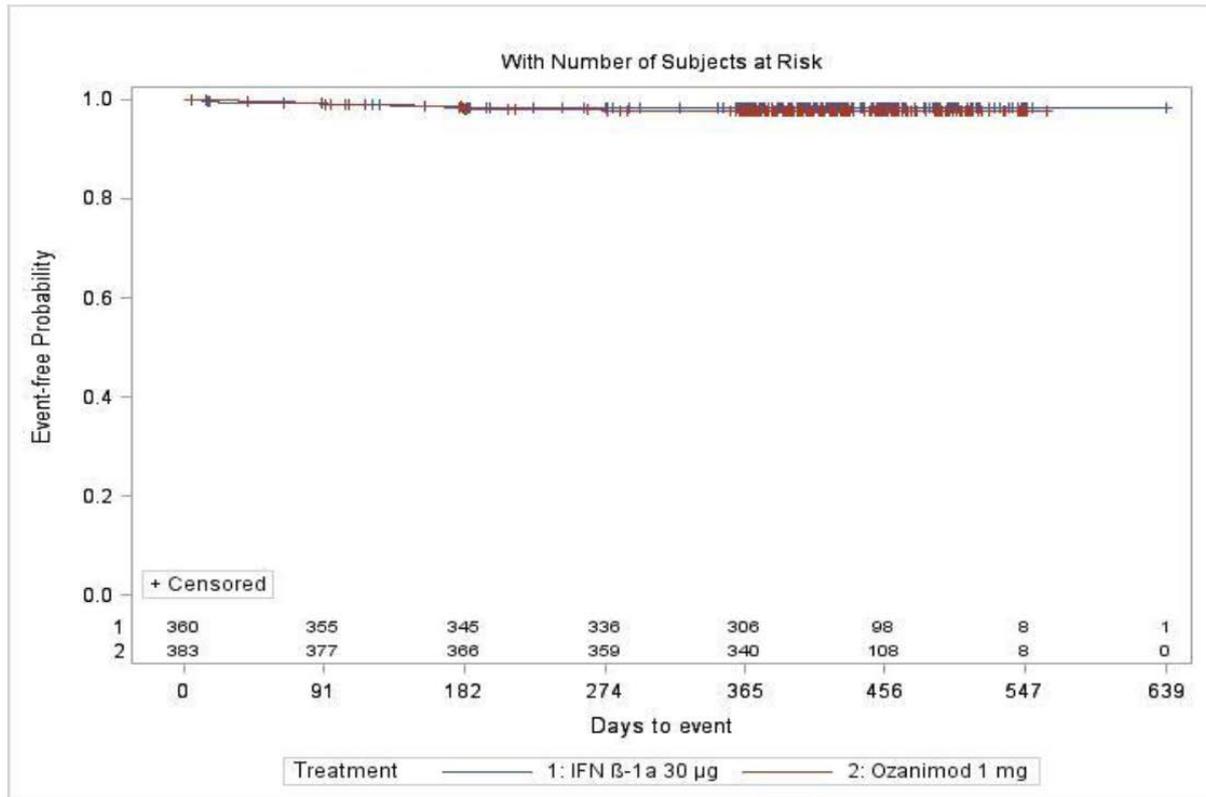


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studie SUNBEAM, Teilpopulation der therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende)

B.2 – Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

Bestätigte Behinderungsprogression

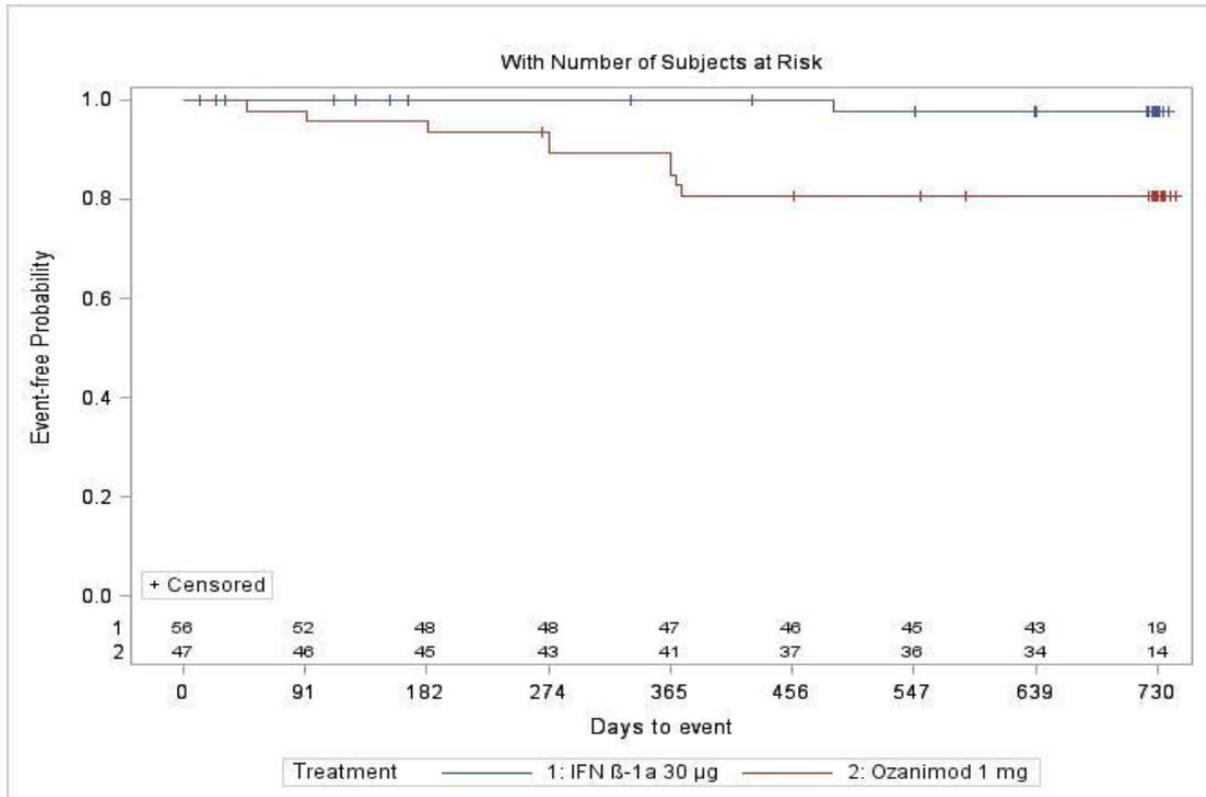


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studien RADIANCE B, Teilpopulation der vorbehandelten mit hochaktiver RRMS erkrankte Patientinnen und Patienten (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende)

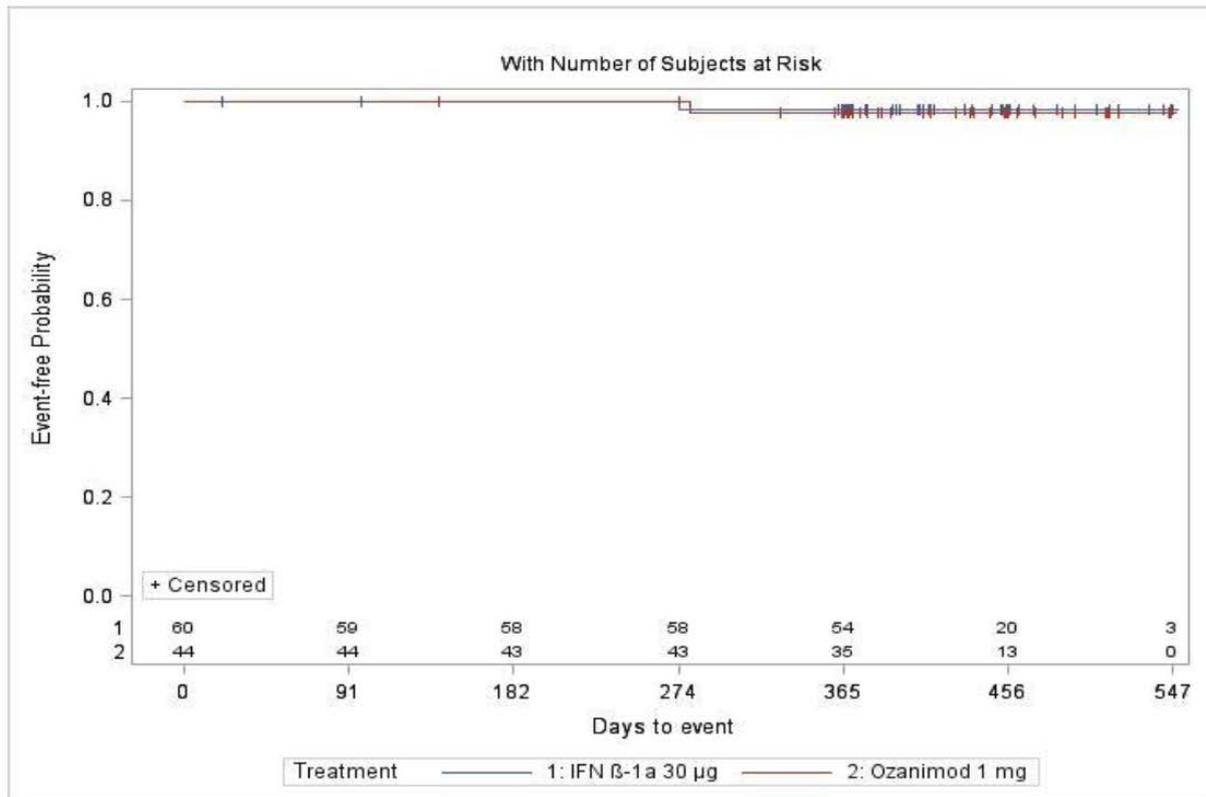


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus der Studie SUNBEAM, Teilpopulation vorbehandelten mit hochaktiver RRMS erkrankten Patientinnen und Patienten (Beobachtungszeitraum bis Behandlungsende)

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Koehler, Jürgen	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Frau Jutta Scheiderbauer, Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e. V.	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Herbert Temmes Deutsche multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?