

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 07.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Ozanimod auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase von TRUE NORTH.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMS	Bristol Myers Squibb
CCR7	C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7
CU	Colitis ulcerosa
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-VAS	EuroQol-5 Dimensions – visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JAK	Janus-Kinase
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz ( <i>least squares mean difference</i> )
MCS	Psychischer Summenscore ( <i>mental composite score</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	Klinische Relevanzschwelle ( <i>minimal important difference</i> )
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCS	Körperlicher Summenscore ( <i>physical composite score</i> )
PT	Bevorzugte Bezeichnung ( <i>Preferred Term</i> ) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RD	absolute Risikodifferenz
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose ( <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> )
SF-36	<i>Short form (36) health survey</i>

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> ) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ireland



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ozanimod
<b>Handelsname:</b>	Zeposia®
<b>ATC-Code:</b>	L04AA38
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41298
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16151936 (Starterpackung, 0,23 mg bzw. 0,46 mg, 7 Kapseln) 16783323 (Klinikpackung: Starterpackung, 0,23 mg bzw. 0,46 mg, 7 Kapseln) 16151942 (0,92 mg, 28 Kapseln) 16151959 (0,92 mg, 98 Kapseln)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	K51.- Colitis ulcerosa: K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9
<b>Alpha-ID<sup>1</sup></b>	I115712 (K51.0), I5659 (K51.2), I5662 (K51.3), I115937 (K51.4), I115938 (K51.5), ID zu K51.8 nicht vorhanden, I26042 (K51.9)
<sup>1)</sup> Pro ICD-10-GM-Code ist eine zugehörige Alpha-ID angegeben; es liegen jeweils weitere Alpha-IDs für die aufgeführten ICD-10-GM-Codes vor.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	18.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CU: Colitis ulcerosa		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.	20.05.2020
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose ( <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> )	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (CU1)	Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (CU2)	Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; JAK: Janus-Kinase; TNF-<math>\alpha</math>: Tumornekrosefaktor-alpha</p>		

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

Laut Fachinformation von Zeposia<sup>®</sup> ist Ozanimod zugelassen zur Behandlung

*„erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“.*

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen. Durch die Festlegung des G-BA ergibt sich für die beiden

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilanwendungsgebiete des vorliegenden Anwendungsgebiets folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- 1) Für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU1**):

Ein Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ )-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab.

- 2) Für Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU2**):

Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Hierbei ist sowohl ein Wechsel der Wirkstoffklasse als auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse möglich. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten kann ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse erfolgen.

Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte der Wirkstoff ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.

Bristol Myers Squibb (im Weiteren: BMS) folgt der durch den G-BA getroffenen Festlegung der zVT.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod zur Behandlung der mittelschweren bis schweren CU basieren auf der Auswertung der zulassungsbegründenden Studie TRUE NORTH.

Bei TRUE NORTH handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Die Patientenpopulation der Studie umfasst beide relevanten Teilpopulationen CU1 und CU2. Untersucht wurde die zulassungskonforme Dosierung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid einmal täglich. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 52 Wochen, aufgeteilt auf zwei separate Studienphasen – eine 10-wöchige Induktionsphase und eine sich anschließende 42-wöchige Erhaltungsphase. Für die Erhaltungsphase wurden diejenigen Patienten re-randomisiert, die in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen unter Behandlung mit Ozanimod erreicht hatten. Dementsprechend weisen die beiden Studienphasen jeweils eigene Auswertungspopulationen und statistische Analysen auf.

Es wurden im Rahmen einer systematischen Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken keine Studien identifiziert, die Ozanimod direkt mit einem Wirkstoff der zVT vergleichen. Als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH dargestellt. Die Ergebnisse wurden auf Basis der *Intention-to-treat* (ITT)-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase bewertet, d. h. basierend auf einer gemeinsamen Auswertung der Teilpopulationen CU1 und CU2 und separat für die Induktions- und Erhaltungsphase. Eine solche gemeinsame Auswertung von CU1 und CU2 kann vorgenommen werden, da keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen vorliegen.

Für die gesamte Zielpopulation von Ozanimod – d. h. erwachsene Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (CU1) bzw. auf ein Biologikum oder einen JAK-Inhibitor (CU2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben – zeigte die Behandlung mit Ozanimod gegenüber Placebo die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Einen höheren Anteil an Patienten mit Erreichen einer **klinischen Remission** sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase (absolute Risikodifferenz (RD) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,124 [0,075; 0,172] bzw. 0,186 [0,108; 0,264]), in Kombination mit höheren Anteilen an Patienten mit **anhaltender klinischer Remission** (RD [95 %-KI]: 0,239 [0,091; 0,386]) und **dauerhafter klinischer Remission** (RD [95 %-KI]: 0,082 [0,028; 0,136]) über die Erhaltungsphase hinweg.
- Einen höheren Anteil an Patienten mit einer **Kortikosteroid-freien Remission** zum Ende der Erhaltungsphase (RD [95 %-KI]: 0,152 [0,078; 0,226]).
- Einen höheren Anteil an Patienten mit **klinischem Ansprechen** sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase (RD [95 %-KI]: 0,219 [0,144; 0,293] bzw. 0,192 [0,104; 0,280]) und eine damit einhergehende stärkere Verbesserung der **Krankheitsaktivität** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores (Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least squares mean difference*, LSMD) [95 %-KI]: -1,1 [-1,4; -0,7] bzw. -0,5 [-0,9; -0,1]). Auch in Sensitivitäts-/Zusatzanalysen unter Verwendung anderer Varianten des Mayo-Scores (4-Komponenten-Mayo-Score und partieller Mayo-Score) wurde jeweils eine signifikant stärkere Verbesserung beobachtet. Konsistent mit diesen Ergebnissen zeigte sich auch eine stärkere Verbesserung der **ärztlichen Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes (LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2] bzw. -0,2 [-0,4; -0,1]), und ein geringerer Anteil an Patienten mit einem **Krankheitsrückfall** während der Erhaltungsphase (13,5 % unter Ozanimod gegenüber 35,7 % unter Placebo).
- Eine Verbesserung der **patientenberichteten klinischen Symptomatik der CU**, sichtbar anhand stärkerer Verbesserungen der Werte der Mayo-Subskalen Rektalblutungen (LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2] bzw. -0,1 [-0,3; 0,0] nach Induktions- bzw. Erhaltungsphase) und Stuhlfrequenz (LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,5; -0,2] nach der Induktionsphase) vom Baseline-Wert. Damit einhergehend erreichte ein höherer Anteil an Patienten eine **symptomatische Remission**, sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungsphase (RD [95 %-KI]: 0,190 [0,122; 0,258] bzw. 0,180 [0,093; 0,267]).
- Ein stärker ausgeprägtes Abheilen der Mukosa, sichtbar anhand sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase höherer Anteile an Patienten mit Erreichen einer **Mukosalen Heilung** (RD [95 %-KI]: 0,089 [0,049; 0,129] bzw. 0,156 [0,082; 0,229]), einer **endoskopischen Verbesserung** (RD [95 %-KI]: 0,157 [0,097; 0,217] bzw. 0,194 [0,110; 0,277]), einer **endoskopischen Normalisierung** (RD [95 %-KI]: 0,033 [0,002; 0,064] bzw. 0,126 [0,058; 0,193]) und einer **histologischen Remission** (RD [95 %-KI]: 0,108 [0,058; 0,158] bzw. 0,173 [0,096; 0,249]) sowie einer stärkeren Verbesserung des **endoskopischen Bilds** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der Mayo-Subskala Endoskopie (LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,4; -0,1] bzw. -0,3 [-0,5; -0,1]).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Eine Verbesserung des von den Patienten selbst berichteten **allgemeinen Gesundheitszustands** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der visuellen Analogskala des EuroQol-5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D-VAS), sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch der Erhaltungsphase (LSMD [95 %-KI]: 8,0 [4,7; 11,3] bzw. 5,4 [1,6; 9,2]).
- Eine Verbesserung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, gemessen anhand des *Short form (36) health survey* (SF-36), die sich u. a. in einer stärkeren Verbesserung des körperlichen Summenscores (*physical composite score* [PCS]) vom Baseline-Wert (LSMD [95 %-KI]: 2,95 [1,68; 4,22] bzw. 2,04 [0,39; 3,68] nach Induktions- bzw. Erhaltungsphase) und einem höheren Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des PCS um  $\geq 5$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert äußerte (RD: 0,150 nach Induktionsphase bzw. 0,119 nach Erhaltungsphase). Ebenso zeigten sich nach Induktions- und Erhaltungsphase jeweils stärkere Verbesserungen des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand vom Baseline-Wert (LSMD [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,55] bzw. 0,32 [0,09; 0,54]) sowie einer Reihe von Domänen des SF-36. Die am stärksten ausgeprägten Behandlungsunterschiede lagen nach der Induktionsphase in den Domänen Körperlicher Schmerz (LSMD [95 %-KI]: 7,56 [3,55; 11,58]), Körperliche Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI]: 7,28 [3,26; 11,30]) und Soziale Funktionsfähigkeit (LSMD [95 %-KI]: 7,07 [3,06; 11,07]) vor; nach der Erhaltungsphase in den Domänen Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (LSMD [95 %-KI]: 6,26 [2,39; 10,13]) und Körperliche Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI]: 5,39 [0,51; 10,26]).

Das in der Studie beobachtete Nebenwirkungsprofil von Ozanimod weist nicht auf patientenrelevante Unterschiede gegenüber einer Placebo-Behandlung hin und ist somit als günstig anzusehen.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum therapeutischen Nutzen von Ozanimod auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase findet sich in der folgenden Tabelle 1-7. Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen CU1 und CU2 liegen nicht vor. So zeigten insbesondere Subgruppenanalysen gemäß dem Vorbehandlungsstatus bzgl. TNF- $\alpha$ -Antagonisten – der häufigsten Biologika-Vortherapie der der Teilpopulation CU2 zuzuordnenden Patienten – durchgängig konsistente Ergebnisse für beide Subgruppen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Ozanimod auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase von TRUE NORTH

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
<b>Mortalität</b>		
Mortalität		
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	<i>Nicht berechenbar; ein Todesfall im Studienverlauf</i>	
<b>Morbidität</b>		
Klinische Remission		
Anteil Patienten mit klinischer Remission	RD [95 %-KI]: <b>0,124 [0,075; 0,172]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,186 [0,108; 0,264]</b>
Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission	<i>Nicht zutreffend</i>	RD [95 %-KI]: <b>0,239 [0,091; 0,386]</b>
Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission	<i>Nicht zutreffend</i>	RD [95 %-KI]: <b>0,082 [0,028; 0,136]</b>
Kortikosteroid-freie Remission		
Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission	<i>Nicht zutreffend</i>	RD [95 %-KI]: <b>0,152 [0,078; 0,226]</b>
Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität		
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen	RD [95 %-KI]: <b>0,219 [0,144; 0,293]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,192 [0,104; 0,280]</b>
Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores <sup>1</sup> vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-1,1 [-1,4; -0,7]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,5 [-0,9; -0,1]</b>
Zeit bis zum Krankheitsrückfall	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Median nicht erreicht; Anteil Patienten mit Rückfall: 13,5 % vs. 35,7 % (p &lt; 0,001)</i>
Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores <sup>2</sup> vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-1,5 [-1,9; -1,0]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,8 [-1,3; -0,2]</b>
Veränderung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-1,1 [-1,5; -0,8]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,4 [-0,9; 0,0]</b>
Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,4 [-0,5; -0,2]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,2 [-0,4; -0,1]</b>
Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU		
Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,4 [-0,5; -0,2]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,1 [-0,3; 0,0]</b>
Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,3 [-0,5; -0,2]</b>	LSMD [95 %-KI]: -0,1 [-0,3; 0,1]
Anteil Patienten mit symptomatischer Remission	RD [95 %-KI]: <b>0,190 [0,122; 0,258]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,180 [0,093; 0,267]</b>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
<b>Abheilen der Mukosa</b>		
Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung	RD [95 %-KI]: <b>0,089 [0,049; 0,129]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,156 [0,082; 0,229]</b>
Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung	RD [95 %-KI]: <b>0,157 [0,097; 0,217]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,194 [0,110; 0,277]</b>
Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,3 [-0,4; -0,1]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>-0,3 [-0,5; -0,1]</b>
Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung	RD [95 %-KI]: <b>0,033 [0,002; 0,064]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,126 [0,058; 0,193]</b>
Anteil Patienten mit histologischer Remission	RD [95 %-KI]: <b>0,108 [0,058; 0,158]</b>	RD [95 %-KI]: <b>0,173 [0,096; 0,249]</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS</b>		
Veränderung des Werts der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>8,0 [4,7; 11,3]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>5,4 [1,6; 9,2]</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36</b>		
Veränderung des Summenscores PCS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>2,95 [1,68; 4,22]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>2,04 [0,39; 3,68]</b>
Veränderung des Summenscores MCS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 1,42 [-0,30; 3,15]	LSMD [95 %-KI]: 0,89 [-1,33; 3,10]
Veränderung der Werte der acht Dimensionen vom Baseline-Wert:		
Körperliche Funktionsfähigkeit	LSMD [95 %-KI]: <b>4,57 [1,57; 7,56]</b>	LSMD [95 %-KI]: 3,59 [-0,22; 7,41]
Körperliche Rollenfunktion	LSMD [95 %-KI]: <b>7,28 [3,26; 11,30]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>5,39 [0,51; 10,26]</b>
Körperlicher Schmerz	LSMD [95 %-KI]: <b>7,56 [3,55; 11,58]</b>	LSMD [95 %-KI]: 2,35 [-2,47; 7,17]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	LSMD [95 %-KI]: <b>4,60 [1,90; 7,29]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>6,26 [2,39; 10,13]</b>
Vitalität	LSMD [95 %-KI]: <b>5,24 [1,78; 8,70]</b>	LSMD [95 %-KI]: 2,86 [-1,68; 7,40]
Soziale Funktionsfähigkeit	LSMD [95 %-KI]: <b>7,07 [3,06; 11,07]</b>	LSMD [95 %-KI]: 3,44 [-1,43; 8,31]
Emotionale Rollenfunktion	LSMD [95 %-KI]: 0,94 [-2,83; 4,71]	LSMD [95 %-KI]: 1,41 [-3,10; 5,92]
Psychisches Wohlbefinden	LSMD [95 %-KI]: <b>3,50 [0,50; 6,51]</b>	LSMD [95 %-KI]: 2,17 [-1,65; 5,98]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Veränderung des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: <b>0,38 [0,21; 0,55]</b>	LSMD [95 %-KI]: <b>0,32 [0,09; 0,54]</b>
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores PCS um $\geq 5$ Punkte	RD [p-Wert]: <b>0,150 [0,0006]</b>	RD [p-Wert]: <b>0,119 [0,0310]</b>
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores MCS um $\geq 5$ Punkte	RD [p-Wert]: 0,027 [0,5432]	RD [p-Wert]: 0,010 [0,8621]
<b>Nebenwirkungen</b>		
<i>Für Endpunkte zu Nebenwirkungen waren keine statistischen Hypothesentests in Bezug auf mögliche Behandlungsunterschiede vorgesehen. Im Folgenden werden die Gesamtanteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis der jeweiligen Kategorie zusammengefasst (Ozanimod vs. Placebo).</i>		
Unerwünschte Ereignisse	40,1 % vs. 38,0 %	49,1 % vs. 36,6 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4,0 % vs. 3,2 %	5,2 % vs. 7,9 %
Schwere unerwünschte Ereignisse	3,3 % vs. 1,9 %	3,9 % vs. 4,0 %
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	3,3 % vs. 3,2 %	1,3 % vs. 2,6 %
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse <sup>3</sup>	3,3 % vs. 0,5 %	4,8 % vs. 3,1 %
<p>Die angegebenen Effektschätzer bzw. Anteile an Patienten beziehen sich für beide Studienphasen (Induktion bzw. Erhaltung) jeweils auf den Vergleich zwischen dem Ozanimod- und dem Placebo-Arm der jeweiligen ITT-Population. Die ITT-Population ist jeweils identisch zur Safety-Population.</p> <p>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede sind fett dargestellt.</p> <p><sup>1)</sup> Der 3-Komponenten-Mayo-Score wird auch als auch „9-Punkt-Mayo-Score“ oder „Modifizierter Mayo-Score“ bezeichnet.</p> <p><sup>2)</sup> Der 4-Komponenten-Mayo-Score wird auch als „Gesamt-Mayo-Score“ (<i>Total Mayo Score</i>) bezeichnet.</p> <p><sup>3)</sup> UE aus den folgenden Kategorien wurden als UESI ausgewertet: Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Makulaödeme, Malignome, schwerwiegende oder opportunistische Infektionen, pulmonale Funktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions – visuelle Analogskala; LSMD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); RD: absolute Risikodifferenz; SF-36: <i>Short form (36) health survey</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CU1	ja
	CU2	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CU: Colitis ulcerosa		

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

In den folgenden Abschnitten werden die in Tabelle 1-7 zusammengefassten Ergebnisse der Studie TRUE NORTH im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Patienten näher diskutiert. Unter Einbeziehung weiterer zentraler Aspekte einer Ozanimod-Behandlung wird abschließend ein Fazit zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod getroffen.

***Mortalität***

Ein Einfluss der Behandlung auf die Mortalität ist nicht erkennbar. Im gesamten Studienverlauf kam es nur zu einem einzigen Todesfall (unter Ozanimod-Behandlung). Dieser Todesfall wurde von Prüfärzt und Sponsor als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend angesehen.

***Fazit zur Nutzendimension Mortalität***

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo in der Nutzendimension Mortalität ist nicht belegt.

***Morbidität***

Der medizinische Nutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Klinische Remission, Kortikosteroid-freie Remission, Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität, Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU, Abheilen der Mukosa sowie Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS bewertet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Klinische Remission*

Sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase hatte mit einer RD von 12,4 % (Induktionsphase) bzw. 18,6 % (Erhaltungsphase) ein signifikant höherer Anteil an Ozanimod-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten eine klinische Remission erreicht. Dieser positive Effekt von Ozanimod hatte auch bei Verwendung einer alternativen Definition der klinischen Remission Bestand.

Zudem zeigten signifikant höhere Anteile der mit Ozanimod behandelten Patienten eine anhaltende klinische Remission (RD: 23,9 %) und eine dauerhafte klinische Remission (RD: 8,2 %).

Die Ergebnisse demonstrieren die Wirksamkeit von Ozanimod im Hinblick auf das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen Remission, verbunden mit einer patientenrelevanten, bedeutenden Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen.

*Kortikosteroid-freie Remission*

Zum Ende der Erhaltungsphase wies ein signifikant höherer Anteil der Ozanimod-behandelten Patienten eine Kortikosteroid-freie Remission, d. h. eine klinische Remission mit gleichzeitiger Freiheit von einer begleitenden Kortikosteroid-Behandlung seit mindestens 12 Wochen, auf (RD: 15,2 %). Dies stellt ein zentrales Therapieziel dar, insbesondere aufgrund des problematischen Nebenwirkungsprofils einer langfristigen systemischen Kortikosteroid-Therapie.

*Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität*

Konsistent mit den Ergebnissen zur klinischen Remission wurden auch höhere Anteile an Ozanimod-behandelten Patienten mit einem klinischen Ansprechen beobachtet, sowohl zum Ende der Induktionsphase (RD: 21,9 %) als auch zum Ende der Erhaltungsphase (RD: 19,2 %). Auch unter Verwendung einer alternativen Definition des klinischen Ansprechens hatte dieser signifikante Vorteil von Ozanimod Bestand.

Im Einklang damit wurde jeweils eine signifikant höhere Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen als Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert, beobachtet: Für die Induktionsphase betrug die LSMD -1,1 Punkte, für die Erhaltungsphase -0,5 Punkte. Vergleichbare Vorteile von Ozanimod zeigten sich auch für die Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores (LSMD von -1,5 bzw. -0,8 Punkten) und des partiellen Mayo-Scores (LSMD von -1,1 bzw. -0,4 Punkten).

Die Reduktion der Krankheitsaktivität spiegelte sich des Weiteren auch in der Einschätzung des Gesundheitszustands durch den behandelnden Arzt wider. So war die Reduktion der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten signifikant stärker ausgeprägt (LSMD von -0,4 bzw. -0,2 Punkten für Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auch eine Analyse der Zeit bis zum Krankheitsrückfall für die Patienten der Erhaltungsphase zeigte einen signifikanten Vorteil für Ozanimod. So wies ein geringerer Anteil der Patienten unter Ozanimod-Behandlung einen Rückfall im Verlauf der Erhaltungsphase auf (RD: 22,2 %).

Diese Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und zur Veränderung der Krankheitsaktivität unterstreichen den wichtigen Beitrag von Ozanimod zur langfristigen Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Linderung belastender Krankheitssymptome.

*Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU*

Eine gesonderte Betrachtung des Behandlungseffekts auf die klinische Symptomatik der CU, die in erster Linie von häufigen, blutigen Durchfällen geprägt ist, zeigt ebenfalls einen klaren therapeutischen Nutzen von Ozanimod. So war zum Ende beider Studienphasen der Anteil an Patienten, die eine symptomatische Remission erreicht hatten, jeweils im Ozanimod-Arm signifikant höher (RD von 19,0 % bzw. 18,0 % für Induktions- bzw. Erhaltungsphase). Die Definition der symptomatischen Remission basiert hierbei auf den patientenberichteten Mayo-Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz und damit auf der besonders belastenden Hauptsymptomatik der CU.

Separate Auswertungen der Veränderung der Werte dieser beiden Subskalen vom Baseline-Wert zeigten ebenfalls Vorteile von Ozanimod. Für die Mayo-Subskala Rektalblutungen wurde eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Werts sowohl nach dem Ende der Induktionsphase (LSMD: -0,4) als auch der Erhaltungsphase (LSMD: -0,1) beobachtet. Auch für die Mayo-Subskala Stuhlfrequenz wurde im Ozanimod-Arm eine stärkere Abnahme des Werts in beiden Studienphasen beobachtet (LSMD von -0,3 bzw. -0,1), die allerdings nur für die Induktionsphase statistisch signifikant war.

Die obigen Ergebnisse verdeutlichen den positiven therapeutischen Effekt von Ozanimod speziell im Hinblick auf die Linderung der klinischen Hauptsymptomatik, die für die Patienten im Alltag eine große Belastung und Einschränkung darstellt.

*Abheilen der Mukosa*

Hinsichtlich des Abheilens der entzündeten Mukosa, die sowohl eine endoskopische Verbesserung als auch eine histologische Remission umfasst, konnte Ozanimod klare Vorteile demonstrieren. Der Anteil an Patienten, die die prädefinierten – und im Vergleich zur in anderen Studien im Anwendungsgebiet üblichen Definition besonders strikten – Kriterien für das Erreichen einer Mukosalen Heilung erfüllten, war im Ozanimod-Arm sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase signifikant höher, mit einer RD von 8,9 % bzw. 15,6 %.

Auch in separaten Auswertungen der Einzelkomponenten waren Vorteile von Ozanimod deutlich erkennbar. Für den Anteil an Patienten mit endoskopischer Verbesserung (definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie  $\leq 1$  ohne Fragilität) zum Ende der jeweiligen Studienphase ergab sich eine RD von 15,7 % (Induktionsphase) bzw. 19,4 % (Erhaltungsphase). Für den Anteil an Patienten mit histologischer Remission (definiert als

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geboes-Index < 2,0) ergab sich eine RD von 10,8 % bzw. 17,3 % zum Ende der Induktions- bzw. Erhaltungsphase.

Im Einklang mit obigen Ergebnissen zeigte auch die Auswertung der Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert eine signifikant stärkere Reduktion für den Ozanimod-Arm, mit einer LSMD von jeweils -0,3 in beiden Studienphasen.

Auch der Anteil an Patienten, die eine vollständige endoskopische Normalisierung erreichten (operationalisiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie = 0), war unter Ozanimod-Behandlung zum Ende beider Studienphasen signifikant höher (RD: 3,3 % bzw. 12,6 % für Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

Aufgrund der zentralen Bedeutung des Abheilens der Mukosa für den weiteren Krankheitsverlauf und eine langfristige Verbesserung des Gesundheitszustands sind die diesbezüglich dargestellten Vorteile von Ozanimod für die Patienten von besonderer Bedeutung.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS*

Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Vorteile von Ozanimod bezüglich der Verbesserung verschiedener Aspekte der Erkrankung spiegeln sich auch in der Einschätzung der Patienten zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand wider. In der Erhebung des Gesundheitszustands mithilfe der EQ-5D-VAS zeigte sich sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase eine signifikant stärkere Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert, mit einer LSMD von 8,0 bzw. 5,4.

#### *Fazit zur Nutzendimension Morbidität*

Zusammenfassend konnte ein therapeutisch bedeutsamer Vorteil der Behandlung mit Ozanimod in allen patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzendimension Morbidität demonstriert werden. Diese positiven Effekte zeigten sich fast ausnahmslos für die Zeiträume sowohl der Induktions- als auch der Erhaltungstherapie, also über die gesamte Behandlungsdauer hinweg. Negative Effekte von Ozanimod im Hinblick auf Morbiditäts-Endpunkte wurden nicht beobachtet.

Somit besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher therapeutischer Nutzen von Ozanimod.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der medizinische Nutzen Ozanimods mithilfe des etablierten Fragebogens SF-36 beurteilt.

In beiden Studienphasen wurden für alle acht Dimensionen des SF-36 mindestens numerisch stärkere Verbesserungen im Vergleich zum Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten beobachtet. Zum Ende der Induktionsphase war der Behandlungsunterschied in allen Dimensionen, mit Ausnahme der Dimension Emotionale Rollenfunktion, auch statistisch signifikant. Am stärksten ausgeprägt waren hierbei die Verbesserungen in den Dimensionen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Körperlicher Schmerz (LSMD: 7,56), Körperliche Rollenfunktion (LSMD: 7,28) und Soziale Funktionsfähigkeit (LSMD: 7,07). Zum Ende der Erhaltungsphase war eine statistische Signifikanz für die Dimensionen Körperliche Rollenfunktion (LSMD: 5,39) und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (LSMD: 6,26) gegeben.

Die Bedeutung dieser Verbesserungen für die Patienten spiegelt sich auch in der subjektiven Wahrnehmung des globalen Gesundheitszustands wider. Der Wert des entsprechenden Items des SF-36 verbesserte sich, im Vergleich zum Baseline-Wert, für Patienten unter Ozanimod-Behandlung signifikant stärker, sowohl zum Ende der Induktionsphase (LSMD: 0,38) als auch zum Ende der Erhaltungsphase (LSMD: 0,32).

Darüber hinaus zeigte sich auch im körperlichen Summenscore PCS für beide Studienphasen eine signifikant stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert, mit einer LSMD von 2,95 (Ende der Induktionsphase) bzw. 2,04 (Ende der Erhaltungsphase). Im Einklang hiermit stehen Responderanalysen zum PCS mit einer klinischen Relevanzschwelle (*minimal important difference*, MID) von 5 Punkten: Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des PCS um  $\geq 5$  Punkte vom Baseline-Wert war im Ozanimod-Arm in beiden Studienphasen signifikant höher (RD von 0,150 bzw. 0,119 zum Ende der Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

#### Fazit zur Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich aller Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den SF-36 abgedeckt werden, demonstrierte Ozanimod mindestens numerische und überwiegend auch statistisch signifikante Vorteile. Die Vorteile waren besonders deutlich in den Aspekten der Lebensqualität ausgeprägt, die durch die CU besonders stark eingeschränkt werden, insbesondere in Bezug auf die körperlichen Auswirkungen der CU.

Zusammenfassend besteht in der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein klarer therapeutischer Nutzen von Ozanimod.

#### ***Nebenwirkungen***

In der Nutzendimension Nebenwirkungen wurden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) betrachtet. Neben der Bestimmung der jeweiligen Gesamtraten erfolgte auch eine Differenzierung nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (*preferred term*, PT) bzw. nach UESI-Kategorie.

Da keine statistischen Hypothesentests in Bezug auf mögliche Behandlungsunterschiede vorgesehen waren, werden Nebenwirkungen qualitativ diskutiert. Im Allgemeinen wurden dabei für Ozanimod und Placebo sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase vergleichbare Raten an unerwünschten Ereignissen beobachtet. Das trifft insbesondere auf SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UESI zu, die darüber hinaus in beiden Behandlungsgruppen nur selten berichtet wurden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Fazit zur Nutzendimension Nebenwirkungen***

In keiner der betrachteten Kategorien von Nebenwirkungen – UE, SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UESI – kann ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo abgeleitet werden.

Somit ist in der Nutzendimension Nebenwirkungen insgesamt kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod belegt.

***Fazit zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod***

Die zur Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie TRUE NORTH weist ein niedriges Verzerrungspotential und eine hohe Ergebnissicherheit auf. Darüber hinaus sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in den obigen Abschnitten zusammengefassten Ergebnisse der Studie zeigen eindrücklich die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ozanimod zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU – sowohl für Biologika-naive Patienten als auch für bereits mit Biologika vorbehandelte Patienten. Ozanimod ermöglicht eine langfristige Behandlung, die für die Patienten nicht nur mit einer langfristigen Linderung oder Vermeidung der belastenden klinischen Symptome und einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist, sondern auch mit einem Abheilen der entzündeten Mukosa. Diese Mukosale Heilung einschließlich der histologischen Heilung ist von entscheidender Bedeutung, da sie mit einer verbesserten Prognose für den weiteren Erkrankungsverlauf (z. B. geringeres Risiko für Rückfälle, Hospitalisierungen, Kolektomien und die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms) assoziiert ist (vgl. Modul 3). Den konsistenten Vorteilen in allen patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod gegenüber. Auch wenn auf Basis der Placebo-kontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich ist, so demonstrieren diese Resultate dennoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Ozanimod für die Zielpopulation.

Zum Mehrwert von Ozanimod für die Patienten tragen darüber hinaus weitere zentrale Aspekte bei. Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet besteht ausschließlich aus Patienten, die bereits auf vorangegangene CU-Therapien – mindestens auf eine konventionelle Therapie und ggf. auch auf eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor – versagt haben. Für diese Patientenpopulation, für die aktuell nur eine sehr begrenzte Zahl an Therapieoptionen zur Verfügung steht, besteht weiterhin ein sehr hoher therapeutischer Bedarf (vgl. auch Modul 3). Derzeit werden Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr adäquat behandelt werden können, zum größten Teil mit Biologika behandelt, deren Anwendung jedoch im Vergleich zur konventionellen Therapie mit für die Patienten möglicherweise belastenden Infusionen bzw. Injektionen verbunden ist. Von besonderer Bedeutung ist zudem die Tatsache, dass ein großer Anteil der Patienten unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen und/oder einen Wirkverlust im Laufe der Zeit erlebt. Im Falle der Biologika kann solch ein Wirkverlust u. a. durch die Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern bedingt sein. Darüber hinaus ist der Einsatz der



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verfügbaren Wirkstoffe durch die jeweiligen Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile eingeschränkt, die sich u. a. aus der systemischen immunsuppressiven Aktivität der meisten Wirkstoffe ergeben (vgl. auch Modul 3). Aus diesen Gründen stehen für viele Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung sukzessive immer weniger Therapiealternativen zur Verfügung. Als letzte Option verbleiben häufig nur resektive chirurgische Eingriffe, denen sich immer noch ca. ein Viertel der Patienten im Laufe ihres Lebens unterziehen müssen und die eine Reihe von Folgeproblemen und Komplikationen nach sich ziehen können (vgl. auch Modul 3).

Als erster zur Behandlung der CU zugelassener Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator bietet Ozanimod einen in der CU neuartigen Wirkmechanismus. Dieser basiert auf der reversiblen Retention von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in sekundären Lymphorganen (vgl. Modul 2). Hierbei bleiben die Immunüberwachung und -abwehr unter Therapie mit Ozanimod weitgehend erhalten, da nur ein Teil der Lymphozyten durch die sekundären Lymphorgane zirkuliert und dort festgehalten werden kann. Andere Lymphozyten-Subpopulationen, z. B. C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7 (CCR7)-negative Effektor-T-Gedächtniszellen, zirkulieren weiterhin und können wie die Zellen des angeborenen Immunsystems weiter der Immunüberwachung dienen. Dies spiegelte sich in TRUE NORTH auch an der beobachteten Rate von Infektionen wider, die gegenüber Behandlung mit Placebo nur leicht erhöht war, wobei die Raten schwerer und schwerwiegender Infektionen mit Placebo vergleichbar waren. Ozanimod umgeht zudem aufgrund seiner hohen Selektivität für bestimmte Subtypen des S1P-Rezeptors sowie aufgrund des vorgesehenen Aufdosierungsschemas potentiell verschiedene Risiken, die mit einer unspezifischen S1P-Rezeptor-Modulation in Verbindung gebracht werden, insbesondere hinsichtlich der kardialen Sicherheit (vgl. Modul 2). In der Studie TRUE NORTH wurden unter der Behandlung mit Ozanimod kaum schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Ozanimod somit als vorteilhaft anzusehen.

Ozanimod ist als orale Darreichungsform verfügbar, die Anwendung erfolgt einmal täglich in einer Dosierung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid. Im Vergleich zur Anwendung von Biologika, die regelmäßige intravenöse Infusionen und/oder subkutane Injektionen erfordert, stellt die Anwendung von Ozanimod aufgrund der oralen Darreichung potentiell eine geringere therapeutische Last für die Patienten dar, was die Durchführung einer langfristigen Erhaltungstherapie vereinfacht und sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken könnte. Ein weiterer vor dem Hintergrund einer langfristigen Erhaltungstherapie wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass für Ozanimod – als niedermolekularem Wirkstoff – ein bei Biologika möglicher Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern keine Rolle spielt.

Zusammengefasst verbindet Ozanimod eine hohe Wirksamkeit und ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit einer oralen Darreichungsform, was den breiten Einsatz des Wirkstoffs begünstigt. So stellt Ozanimod zum einen eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur langfristigen Behandlung von Patienten dar, die sich in einem noch frühen Stadium des Krankheitsverlaufs befinden, aber mit einer konventionellen Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können. Zum anderen eröffnet Ozanimods neuer

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Wirkmechanismus eine weitere Therapieoption auch für Patienten, bei denen bereits ein Therapieversagen auf Biologika und/oder einen JAK-Inhibitor aufgetreten ist. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppen stellt Ozanimod eine essentielle Erweiterung der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV liegt ein Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs im Falle einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten vor. Eine solche Verbesserung des therapielevanten Nutzens wird in dieser Nutzenbewertung anhand der dargestellten Ergebnisse der pivotalen Studie TRUE NORTH sowie der obigen Ausführungen aufgezeigt. Auch wenn auf Basis der Placebo-kontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich ist, so demonstrieren die dargestellten Resultate dennoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Ozanimod für die Zielpopulation. Somit ergibt sich in der Gesamtschau für Ozanimod ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

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

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

Laut Fachinformation von Zeposia® ist Ozanimod angezeigt zur Behandlung

*„erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“.*

Dementsprechend besteht die Zielpopulation von Ozanimod grundsätzlich aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU und Vorbehandlung mit einer konventionellen oder ggf. biologischen Therapie. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendungsgebiete der zur Behandlung der CU zugelassenen Biologika gemäß Fachinformation ebenfalls ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder eine entsprechende Unverträglichkeit voraussetzen.

Im Zuge der Bestimmung der zVT hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebiets entsprechend der Vorbehandlung der Patienten vorgenommen. Hieraus ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen bzw. Teilpopulationen:

- 1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (CU1)
- 2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (CU2)

Zur Vereinfachung der Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Nutzendossier die Abkürzungen CU1 und CU2 zur Bezeichnung der beiden Zielpopulationen verwendet.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

### **Therapeutischer Bedarf – es fehlt an Behandlungsalternativen sowohl in frühen als auch in späten Therapielinien**

Derzeit werden Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr adäquat behandelt werden können, zum größten Teil mit Biologika behandelt, deren Anwendung jedoch im Vergleich zur konventionellen Therapie mit für die Patienten möglicherweise belastenden Infusionen bzw. Injektionen verbunden ist. Ein großer Anteil der Patienten zeigt zudem unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen und/oder erlebt einen Wirkverlust im Laufe der Zeit. Im Falle der Biologika kann solch ein Wirkverlust u. a. durch die Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern bedingt sein. Dementsprechend, sowie aufgrund möglicher Nebenwirkungen oder Kontraindikationen der verschiedenen Behandlungsoptionen, stehen für viele Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung sukzessive immer weniger Therapiealternativen zur Verfügung. Als letzte Option verbleiben häufig nur resektive chirurgische Eingriffe, denen sich ca. ein Viertel der Patienten im Laufe ihres Lebens unterziehen müssen.

Zusammengefasst besteht in der CU ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für verschiedene Patientengruppen:

- Zum einen besteht ein Bedarf an Therapieoptionen, die aufgrund hoher Wirksamkeit, eines vorteilhaften Sicherheitsprofils und einfacher Einnahme bereits frühzeitig nach Versagen der konventionellen Therapie zum Einsatz kommen können und die eine langfristige Therapie zur Remissionserhaltung ermöglichen.
- Zum anderen besteht ein Bedarf an innovativen Therapieoptionen, von denen dank eines neuen Wirkmechanismus auch Patienten in späteren Therapielinien profitieren, die bereits auf fortgeschrittene Therapieoptionen wie Biologika oder einen JAK-Inhibitor versagt haben.

### **Ozanimod bietet einen neuen Wirkmechanismus, der eine hohe Wirksamkeit, ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil und eine patientenfreundliche Darreichungsform verbindet**

Ozanimod ist als erster zur Behandlung der CU zugelassener S1P-Rezeptormodulator ein neuer Wirkstoff, der den zuvor beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann, indem er eine hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil und einer einfachen, oralen Einnahme verbindet.

Die patientenrelevanten Vorteile von Ozanimod, auch im Hinblick auf die Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs, wurden in Abschnitt 1.5 bereits ausführlich beschrieben. Zusammengefasst zeigte Ozanimod in der Zulassungsstudie TRUE NORTH eindrücklich seine Wirksamkeit zur Induktion und langfristigen Erhaltung einer klinischen Remission und eines Abheilens der entzündeten Mukosa – sowohl für Biologika-naive Patienten als auch für bereits mit Biologika vorbehandelte Patienten. Zudem ist das beobachtete Sicherheits- und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeitsprofil von Ozanimod als vorteilhaft anzusehen. Die orale Darreichung von Ozanimod vereinfacht die langfristige Erhaltungstherapie und stellt im Vergleich zu Biologika potentiell eine geringere therapeutische Last für die Patienten dar. Zuletzt spielt für Ozanimod – als niedermolekularem Wirkstoff – ein bei Biologika möglicher Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern keine Rolle.

Somit profitieren alle Patientengruppen, die mit einer konventionellen Therapie, Biologika oder einem JAK-Inhibitor nicht mehr ausreichend behandelt werden können, von Ozanimods neuem Wirkmechanismus.

- Zum einen stellt Ozanimod eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur langfristigen Behandlung von Patienten in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs dar, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können.
- Zum anderen eröffnet Ozanimods neuer Wirkmechanismus eine weitere Therapieoption für Patienten, bei denen bereits ein Therapieversagen auf Biologika und/oder einen JAK-Inhibitor aufgetreten ist.

Vor dem Hintergrund des oben dargelegten hohen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppen stellt Ozanimod eine essentielle Erweiterung der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CU1	13.546 (8.908–19.325)
	CU2	8.302 (4.589–13.994)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CU1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Nicht quantifizierbar	13.546 (8.908–19.325)
	CU2	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben.	Nicht quantifizierbar	8.302 (4.589–13.994)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-Kinase;  
 TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor-alpha

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CU1 CU2	23.495,42 € <sup>1</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>1)</sup> Für die Therapie mit Ozanimod fällt als zusätzlich notwendige GKV-Leistung ein EKG vor Beginn einer Behandlung an, welches im Rahmen der Kostenabschätzung zu berücksichtigen, jedoch derzeit nicht quantifizierbar ist (vgl. Modul 3, Abschnitte 3.3.4 und 3.5). CU: Colitis ulcerosa; EKG: Elektrokardiogramm		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>1</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CU1 CU2	Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	12.637,43 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>1</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Infliximab (z. B. Remicade®) <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	CU1 CU2	19.151,19 €
		Infliximab (Remsima®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	CU1 CU2	17.078,17 €
		Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	CU1 CU2	11.492,39 € <sup>2</sup>
		Vedolizumab (Entyvio®) <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	CU1 CU2	16.432,80 €
		Vedolizumab (Entyvio®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	CU1 CU2	15.541,27 €
		Tofacitinib (Xeljanz®) <i>Filmtabletten</i>	CU1 CU2	12.746,43 €
		Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	CU1 CU2	21.534,18 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

<sup>1)</sup> Die vollständige Bezeichnung der zVT für die Patientenpopulation CU1 (Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) lautet „Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab“. Für die Patientenpopulation CU2 (Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben) ist die vollständige Bezeichnung der zVT „Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“.

<sup>2)</sup> Der dargestellte Behandlungsmodus bezieht sich auf Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg. Da laut Mikrozensus 2017 das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung bei 77 kg liegt, erfolgt keine Darstellung des Behandlungsmodus bei einem Gewicht über 80 kg.

CU: Colitis ulcerosa; JAK: Janus-Kinase; TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor-alpha; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf das hier zu bewertende Anwendungsgebiet.

### Anwendungsgebiet

Zeposia® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

### Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung 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 bis 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 sechs 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 atrioventrikulärem Block (AV-Block) 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- 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 zur Empfängnisverhütung anwenden

**Überdosierung**

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 EKGs 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 Behandlung ist unter Aufsicht eines Arztes zu beginnen, der Erfahrung in der Behandlung von CU besitzt.

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen.

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<sup>®</sup>) handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

Der *European Public Assessment Report* (EPAR) von Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>) enthält im Anhang gemäß Art. 127a die nachfolgenden Angaben.

Allen Ärzten, die beabsichtigen, Ozanimod zu verschreiben, muss ein Informationspaket für Ärzte 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/Betreuer;
- 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 den im EPAR enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden potenziellen Risiken:

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

Die hier genannten 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.