

## 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 <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
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 <b>fett</b> 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)- $\beta$  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- $\beta$  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  $\geq 1$  Schub innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss oder  $\geq 1$  Schub innerhalb 24 Monaten und  $\geq 1$  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  $\mu$ g IFN- $\beta$ 1a pro Woche (N = 891) zugeteilt. Da die Dosierung von 0,5 mg nicht der Zulassung entspricht, ist dieser Behandlungsarm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Die 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  $\geq 6$  Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren (dabei war lediglich die jeweils letzte Behandlung relevant). Eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert der pU als  $\geq 1$  qualifizierenden Schub (d. h. einem Schub während oder bis maximal 2 Monate nach einer angemessenen Vorbehandlung) im vorangegangenen Jahr oder  $\geq 1$  Gd-Läsion zu Studienbeginn trotz angemessener Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die 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- $\beta$  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- $\beta$  1a. Daraus ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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-β1a. 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  $\geq 6$  Monate mit der in den Studien eingesetzten Vergleichstherapie IFN- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  1a. Für Frauen zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Für SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied IFN- $\beta$  1a zwischen den Behandlungsgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie <sup>b</sup> vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	<b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika ( <b>Interferon beta-1a</b> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren<sup>c</sup> Zusatznutzen, mindestens beträchtlich</li> <li>▪ Frauen: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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.