



IQWiG-Berichte – Nr. 1014

**Ozanimod
(multiple Sklerose) –**

Addendum zum Auftrag A20-59

Addendum

Auftrag: A20-96
Version: 1.0
Stand: 10.12.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ozanimod (multiple Sklerose) – Addendum zum Auftrag A20-59

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-96

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bernhard Liebenhoff
- Klaus Gossens
- Matthias Maiworm
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS	2
2.1.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu spezifischen UEs	2
2.1.2 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikationen.....	5
2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	5
2.2 Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS	6
2.2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu spezifischen UEs	6
2.2.2 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikationen.....	8
2.2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	10
2.3 Zusammenfassung	11
3 Literatur	12
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	13
A.1 – Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS	14
A.2 – Ergebnisse zum Datenschnitt 12 Monate	14
A.2.1 – Ergebnisse aus der Studie RADIANCE B	14
A.2.1.1 – Ergebnisse aus der Studie SUNBEAM	16
A.2.2 – Ergebnisse zum Datenschnitt 24 Monate (RADIANCE B) oder Behandlungsende (SUNBEAM)	18
A.2.2.1 – Ergebnisse zur Studie RADIANCE B	18
A.2.2.2 – Ergebnisse zur Studie SUNBEAM	20
A.3 – Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt	23
A.3.1 – Ergebnisse zum Datenschnitt 12 Monate.....	23
A.3.1.1 – Ergebnisse aus der Studie RADIANCE B	23
A.3.1.2 – Ergebnisse aus der Studie SUNBEAM	25
A.3.2 – Ergebnisse zum Datenschnitt 24 Monate (RADIANCE B) oder Behandlungsende (SUNBEAM)	27
A.3.2.1 – Ergebnisse zur Studien RADIANCE B	27

A.3.2.2 – Ergebnisse zu Studie SUNBEAM..... 29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive und vorbehandelte mit nicht hochaktiver RRMS erkrankte Patientinnen und Patienten), Zeitpunkt 12 Monate	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS).....	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt), Zeitpunkt 12 Monate	7
Tabelle 4: Subgruppen (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt)	9
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt)	10
Tabelle 6: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 7: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B).....	14
Tabelle 8: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B).....	15
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUNBEAM)	16
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUBEAM)	17
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B).....	18
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B).....	20

Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUNBEAM)	20
Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUBEAM)	22
Tabelle 15: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B).....	23
Tabelle 16: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B).....	24
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUNBEAM)	25
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUBEAM)	26
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B).....	27
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B).....	28
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUNBEAM).....	29
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUBEAM).....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.11.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-59 (Ozanimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Ozanimod bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung definiert durch klinische und bildgebende Befunde, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) die randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) RADIANCE B und SUNBEAM vorgelegt. Beide Studien wurden für die beiden Fragestellungen der Nutzenbewertung (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS [Fragestellung 1]; vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS [Fragestellung 2]) eingeschlossen und metaanalytisch zusammengefasst. In beiden Studien wurde Ozanimod mit Interferon(IFN)- β 1a verglichen.

In der Dossierbewertung A20-59 war eine Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs) für beide Fragestellungen nicht sinnvoll möglich, da im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Darstellungen der Einzelergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen separat nach Fragestellung, Studie und Datenschnitt nicht vollständig entsprechend der in der Dossiervorlage vorgegebenen Häufigkeitskriterien vorlagen sowie Angaben zu Monat 24 (RADIANCE B) bzw. Behandlungsende (SUNBEAM) fehlten [2,3]. Des Weiteren fehlten im Dossier des pU zu Fragestellung 2 zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Expanded-Disability-Status-Scale[EDSS]-basiert) in den Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht Angaben zur jährlichen Schubrate sowie der Anteil an Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 Ereignis.

In seiner Stellungnahme vom 05.11.2019 hat der pU für beide Fragestellungen die Auswertungen zu den Nebenwirkungen entsprechend den Kriterien der Dossiervorlage sowie die fehlenden Angaben zu den Subgruppenanalysen zu Fragestellung 2 nachgereicht [4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Bewertung der nachgereichten Analysen zu den spezifischen UEs für Fragestellung 1 und 2.
- Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) hinsichtlich der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Fragestellung 2)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In den nachfolgenden Abschnitten werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Die Bewertung teilt sich wie folgt auf:

- Abschnitt 2.1: Bewertung der zu Fragestellung 1 (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS) nachgereichten Daten zu spezifischen UEs
- Abschnitt 2.2: Bewertung der zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) nachgereichten Daten zu spezifischen UEs sowie zur Subgruppenanalyse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS)
- Abschnitt 2.3 fasst das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ozanimod unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-59 und des vorliegenden Addendums zusammen

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

2.1.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu spezifischen UEs

Die Darstellung der Einzelereignisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Systemorganklasse(SOC)- / Bevorzugter-Begriff(PT)-Einteilung, entsprechend der in der Dossievorlage vorgegebenen Häufigkeitskriterien separat nach Fragestellung, Studie und Datenschnitt erfolgte im Dossier des pU nur unvollständig. In seiner Stellungnahme reicht der pU Analysen zu den Nebenwirkungen nach, die den Anforderungen in der Dossievorlage entsprechen.

Eine Aufführung der Einzelereignisse entsprechend SOC und PT zu den UEs befindet sich in Anhang A.2 zu Monat 12 und Anhang A.2.2 zu Monat 24 (Studie RADIANCE B) bzw. Behandlungsende (Studie SUNBEAM). Zum Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) erfüllte keine SOC oder kein PT den Häufigkeitskriterien für eine Darstellung. Eine nach Fragestellung, Studie und Auswertungszeitpunkt getrennte Darstellung der Abbrüche wegen UEs präsentiert der pU nicht (eine über die Studien gepoolte Darstellung der Ergebnisse zu Monat 12 findet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.10)

Spezifische UEs wurden entsprechend dem Vorgehen in der Dossierbewertung basierend auf den Ergebnissen zu Monat 12 ausgewählt. Dazu wurden die Endpunkte zum einen anhand der in den Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz selektiert. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Basierend auf dem beschriebenen Vorgehen werden folgende spezifische UEs herangezogen:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)
- psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)
- grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs)
- Bradykardie (PT, UEs)

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, wird als niedrig bewertet. Es können somit maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Die Ergebnisse zu den für Fragestellung 1 identifizierten spezifischen UEs zu Monat 12 sind in Tabelle 1 dargestellt. Für die Metaanalyse der Studien RADIANCE B und SUNBEAM legt der pU keine p-Werte vor. Daher wird die statistische Signifikanz auf Basis der 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) bestimmt. Dabei gilt als statistisch signifikant, wenn das 95 %-KI den Nulleffekt nicht überdeckt.

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod		IFN-β 1a		Ozanimod vs. IFN-β 1a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)					
RADIANCE B	371	108 (29,1)	366	121 (33,1)	0,88 [0,71; 1,09]; 0,247
SUNBEAM	383	100 (26,1)	358	77 (21,5)	1,21 [0,94; 1,57]; 0,142
Gesamt ^b					1,01 [0,86; 1,19]; k. A.
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)					
RADIANCE B	371	29 (7,8)	366	28 (7,6)	1,02 [0,62; 1,68]; 0,933
SUNBEAM	383	23 (6,0)	358	21 (5,9)	1,02 [0,58; 1,82]; 0,936
Gesamt ^b					1,02 [0,70; 1,49]; k. A.
grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs)					
RADIANCE B	371	21 (5,7)	366	191 (52,2)	0,11 [0,07; 0,17]; < 0,001
SUNBEAM	383	16 (4,2)	358	188 (52,5)	0,08 [0,05; 0,13]; < 0,001
Gesamt ^b					0,09 [0,07; 0,13]; k. A.
Bradykardie (PT, UEs)					
RADIANCE B	371	k. A. ^c	366	k. A. ^c	k. A. ^c
SUNBEAM	383	k. A.	358	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
a. p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
b. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)					
c. für die übergeordnete SOC Herzerkrankungen zeigt sich in der Studie RADIANCE B kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (12 [3,2 %] Patientinnen und Patienten im Ozanimod-Arm vs. 9 [2,5 %] Patientinnen und Patienten im IFN-Arm)					
k. A.: keine Angabe; IFN-β: Interferon beta; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) sowie psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte somit nicht belegt.

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Für den Endpunkt Bradykardie (PT, UEs) legt der pU keine Daten vor, da die Anzahl an Ereignissen für diesen Endpunkt nicht den Häufigkeitskriterien zur Darstellung entsprach. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt somit nicht belegt.

2.1.2 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikationen

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

2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen zur Fragestellung 1 aus der Dossierbewertung A20-59 nicht.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzen zu Fragestellung 1 einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ grippeähnliche Erkrankung: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	–
IFN- β : Interferon beta; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Bewertung der nachgereichten Daten ergibt beim Endpunkt grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs) einen Beleg für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.

In der Gesamtschau ändert sich durch die nachgereichten Daten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen zur Teilpopulation 1 aus der Dossierbewertung A20-59 im Ergebnis nicht [1].

Zusammenfassend ergibt sich somit für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS ein Beleg für einen

beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a (siehe Tabelle 6).

2.2 Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS

Aus den Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Ozanimod wurde deutlich, dass in der vorliegenden Fragestellung ein Wechsel innerhalb der Basistherapie nicht gleichrangig mit einer Eskalationstherapie ist [5]. Des Weiteren wurde ersichtlich, dass ein Wechsel innerhalb der Basistherapie nur unter bestimmten individuellen Voraussetzungen infrage kommt. Die einzelnen Kriterien, auf der die Entscheidungsfindung, ob eine Eskalationstherapie oder ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, basieren kann, sind jedoch nicht abschließend definiert und derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Diesem Sachverhalt wird im vorliegenden Addendum Rechnung getragen, in dem die Ableitung des Zusatznutzens getrennt danach erfolgt, ob eine Eskalationstherapie oder ein Wechsel innerhalb der Basistherapie für die Patientinnen und Patienten infrage kommt. Die vom pU für Fragestellung 2 vorgelegten Ergebnisse aus den beiden Studien RADIANCE B und SUNBEAM erlauben demzufolge ausschließlich Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt.

2.2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu spezifischen UEs

Die Bearbeitung der nachgereichten Daten zur Auswahl spezifischer UEs entspricht der zu Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.1.1). Basierend auf dem beschriebenen Vorgehen wurden die gleichen spezifischen UEs identifiziert, wie zu Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.1.1). Auch für die Ergebnisse dieser Endpunkte, zu denen verwertbare Ergebnisse vorliegen, wird ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es können somit maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Eine Aufführung der Einzelereignisse entsprechend SOC und PT zu den UEs, die den Häufigkeitskriterien entsprachen, befindet sich in Anhang A.3.1 zu Monat 12 und Anhang A.3.2 zu Monat 24 (Studie RADIANCE B) bzw. Behandlungsende (Studie SUNBEAM). Zum Endpunkt SUEs erfüllte keine SOC oder kein PT die Häufigkeitskriterien für eine Darstellung. Eine nach Fragestellung, Studie und Auswertungszeitpunkt getrennte Darstellung der Abbrüche wegen UEs präsentiert der pU nicht (eine über die Studien gepoolte Darstellung der Ergebnisse zu Monat 12 findet sich in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.1.10)

Die Ergebnisse zu den für Fragestellung 2 identifizierten spezifischen UEs zu Monat 12 sind in Tabelle 3 dargestellt. Aufgrund fehlender p-Werte erfolgt die Bestimmung der statistischen Signifikanz auf Basis der 95 %- KIs. Dabei gilt als statistisch signifikant, wenn das 95 %-KI den Nulleffekt nicht überdeckt.

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt), Zeitpunkt 12 Monate

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ozanimod		IFN- β 1a		Ozanimod vs. IFN- β a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)					
RADIANCE B	47	14 (29,8)	56	13 (23,2)	1,28 [0,67; 2,45]; 0,452
SUNBEAM	44	14 (31,8)	60	20 (33,3)	0,95 [0,54; 1,67]; 0,871
Gesamt ^b					1,09 [0,71; 1,66]; k. A.
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)					
RADIANCE B	47	5 (10,6)	56	3 (5,4)	1,99 [0,50; 7,88]; 0,321
SUNBEAM	44	2 (4,5)	60	7 (11,7)	0,39 [0,08; 1,79]; 0,204
Gesamt ^b					0,89 [0,35; 2,30]; k. A.
grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs)					
RADIANCE B	47	3 (6,4)	56	15 (26,8)	0,24 [0,07; 0,77]; 0,007
SUNBEAM	44	0 (0,0)	60	27 (45,0)	0,02 [0,00; 0,39]; < 0,001
Gesamt ^b					0,10 [0,04; 0,30]; k. A.
Bradykardie (PT, UEs)					
RADIANCE B	47	k. A.	56	k. A.	– k. A.
SUNBEAM	44	k. A.	60	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
a. p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
b. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)					
IFN- β : Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) sowie psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ozanimod. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Für den Endpunkt Bradykardie (PT, UEs) legt der pU keine Daten vor, da die Anzahl an Ereignissen für diesen Endpunkt nicht den Häufigkeitskriterien zur Darstellung entsprach. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.2.2 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikationen

Endpunkte zu spezifische UEs

Für die im vorliegenden Addendum bewerteten Endpunkte zu spezifische UEs, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der in der Dossierbewertung beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) wurde in der Dossierbewertung eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht festgestellt. Für die Subgruppenanalysen legte der pU in seinem Dossier lediglich die Effektschätzungen pro Subgruppe und Studie sowie das Ergebnis der Metaanalyse vor. Angaben zur Schubrate bzw. Anzahl an Ereignissen in den einzelnen Behandlungsarmen der jeweiligen Subgruppen lagen nicht vor. In seiner Stellungnahme reicht der pU diese Angaben nach. Die Daten der Subgruppen zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Subgruppen (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt)

Endpunkt Merkmal	Ozanimod			IFN-β 1a			Ozanimod vs. IFN-β 1a
	N	ne ^a	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^b	N	ne ^a	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^b	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity							
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)							
jährliche Schubrate (Gesamt)							
Geschlecht							
RADIANCE B							
Männer	13	1	– ^c	16	16	– ^c	0,09 [0,01; 0,68]; 0,020
Frauen	34	13	0,22 [0,12; 0,39]	40	22	0,35 [0,21; 0,57]	0,62 [0,31; 1,24]; 0,180
SUNBEAM							
Männer	17	2	– ^c	19	13	– ^c	0,19 [0,04; 0,83]; 0,028
Frauen	27	8	0,19 [0,06; 0,60]	41	20	0,33 [0,12; 0,93]	0,56 [0,24; 1,30]; 0,179
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,034
Männer							0,14 [0,04; 0,48] ^d ; k. A.
Frauen							0,60 [0,35; 1,02] ^d ; k. A.
<p>a. Laut Angabe des pU Anzahl an Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 Ereignis. Da in der relevanten Teilpopulation zu Fragestellung 2 in der Studie RADIANCE B 14 Schübe im Ozanimod-Arm bzw. 38 Schübe im Kontrollarm und in der Studie SUNBEAM 10 Schübe im Ozanimod-Arm bzw. 33 Schübe im Kontrollarm aufgetreten sind, wird davon ausgegangen, dass jede Patientin bzw. jeder Patient mit Ereignis genau 1 Schub während der Studien hatte.</p> <p>b. jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell</p> <p>c. Keine Darstellung der jährlichen Schubrate, da Angabe des pU in Abgleich mit den aufgetretenen Ereignissen nicht plausibel. Angabe des pU für Männer in Studie RADIANCE B (Ozanimod vs. IFN-β 1a, jährliche Schubrate [95 %-KI]): 0,00 [0,00; 3,17 x 10²¹⁰] vs. 0,00 [0,00; 3,52 x 10²¹¹] und für Männer in Studie SUNBEAM: 0,00 [0,00; 6,611 x 10⁴⁶] vs. 0,01 [0,00; 3,571 x 10⁴⁷].</p> <p>d. Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ne: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>							

In der Metaanalyse zeigt sich bei den bestätigten Krankheitsschüben (EDSS-basiert) für die Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN-β 1a.

Für Frauen zeigt sich bei den bestätigten Krankheitsschüben (EDSS-basiert) in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ozanimod im Vergleich zu IFN- β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Männer) Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ grippeähnliche Erkrankung: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie infrage kommt, liegen keine Daten vor.	
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN- β : Interferon beta; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis	

Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) wird der Zusatznutzen getrennt für Frauen und Männer abgeleitet.

Männer

In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome zeigt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert). Des Weiteren zeigt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen bei den spezifischen UEs grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs). Insgesamt resultiert daraus für Männer ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Frauen

Bei den Frauen zeigt sich weder ein positiver noch ein negativer Effekt beim Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert). Es zeigt sich jedoch ein Beleg für einen Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht

schwere Nebenwirkungen bei den spezifischen UEs grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs). Daraus resultiert für Frauen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten sowie die Erkenntnisse aus den Stellungnahmen und der Anhörung ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ozanimod aus der Dossierbewertung A20-59 für Fragestellung 2: Für Männer ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN- β 1a. Für Frauen zeigt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN- β 1a. Für Fragestellung 1 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A20-59.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ozanimod unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-59 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie ^c vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^c	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Patientinnen und Patienten, für die eine Eskalationstherapie infrage kommt: Zusatznutzen nicht belegt
		Patientinnen und Patienten, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ Frauen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-59 sind fett markiert.</p> <p>c. 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>		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 21.10.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-59_Ozanimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1_0.pdf.
2. Celgene. Ozanimod (Zeposia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 02.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/566/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
4. Celgene. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 980: Ozanimod (multiple Sklerose); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/566/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/566/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sollte eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben erfolgen. Der pU präsentiert jedoch keine nach Fragestellung, Studie und Auswertungszeitpunkt getrennte Darstellung der Abbrüche wegen UEs. Eine Darstellung zum Endpunkt Abbruch wegen UEs entfällt daher (eine über die Studien gepoolte Darstellung der Ergebnisse zu Monat 12 findet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

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

A.2 – Ergebnisse zum Datenschnitt 12 Monate

A.2.1 – Ergebnisse aus der Studie RADIANCE B

Tabelle 7: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 371	IFN-β 1a N = 366
SOC^b		
PT^b		
RADIANCE B		
Gesamtrate UEs	228 (61,5)	280 (76,5)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (12,9)	220 (60,1)
Augenerkrankungen	16 (4,3)	18 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (5,7)	27 (7,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	15 (4,0)	11 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (4,6)	18 (4,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	10 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (9,4)	37 (10,1)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (14,8)	64 (17,5)
Gefäßerkrankungen	33 (8,9)	28 (7,6)
Herzerkrankungen	12 (3,2)	9 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108 (29,1)	121 (33,1)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (7,8)	28 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (8,6)	34 (9,3)
Untersuchungen	50 (13,5)	29 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (4,6)	18 (4,9)
PT		
Alanin-Aminotransferase erhöht	18 (4,8)	12 (3,3)
Atemwegsinfektion	4 (1,1)	12 (3,3)
Fieber	6 (1,6)	24 (6,6)

Tabelle 7: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 371	IFN-β 1a N = 366
SOC ^b PT ^b		
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (3,8)	6 (1,6)
grippeähnliche Erkrankung	21 (5,7)	191 (52,2)
Harnwegsinfektion	11 (3,0)	11 (3,0)
Hypertonie	12 (3,2)	9 (2,5)
Infektion der oberen Atemwege	16 (4,3)	17 (4,6)
Kopfschmerz	27 (7,3)	38 (10,4)
Nasopharyngitis	45 (12,1)	35 (9,6)
Orthostasesyndrom	17 (4,6)	14 (3,8)
Schmerzen Oberbauch	12 (3,2)	4 (1,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 18.1

IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 371	IFN-β 1a N = 366
RADIANCE B		
Gesamtrate SUEs^b	15 (4,0)	12 (3,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.

IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

A.2.1.1 – Ergebnisse aus der Studie SUNBEAMTabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUNBEAM) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 383	IFN-β 1a N = 358
SUNBEAM		
Gesamtrate UEs	215 (56,1)	263 (73,5)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (9,9)	214 (59,8)
Augenerkrankungen	11 (2,9)	17 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,1)	8 (2,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (2,9)	10 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (2,6)	13 (3,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,9)	12 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (7,0)	17 (4,8)
Erkrankungen des Nervensystems	47 (12,3)	34 (9,5)
Gefäßerkrankungen	16 (4,2)	7 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	100 (26,1)	77 (21,5)
Psychiatrische Erkrankungen	23 (6,0)	21 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	39 (10,2)	29 (8,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (4,7)	13 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (2,6)	12 (3,4)
Untersuchungen	46 (12,0)	26 (7,3)
PT		
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 (3,9)	4 (1,1)
Fieber	5 (1,3)	25 (7,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (3,1)	2 (0,6)
grippeähnliche Erkrankung	16 (4,2)	188 (52,5)
Harnwegsinfektion	12 (3,1)	7 (2,0)
Kopfschmerz	31 (8,1)	20 (5,6)
Nasopharyngitis	23 (6,0)	30 (8,4)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUNBEAM) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 383	IFN-β 1a N = 358
SOC^b		
PT^b		
Rückenschmerzen	13 (3,4)	6 (1,7)
Infektion der oberen Atemwege	15 (3,9)	14 (3,9)
Virusinfektion der Atemwege	12 (3,1)	3 (0,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUBEAM)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 383	IFN-β 1a N = 358
SUNBEAM		
Gesamtrate SUEs^b	10 (2,6)	8 (2,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

A.2.2 – Ergebnisse zum Datenschnitt 24 Monate (RADIANCE B) oder Behandlungsende (SUNBEAM)

A.2.2.1 – Ergebnisse zur Studie RADIANCE B

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 371	IFN-β 1a N = 366
RADIANCE B		
Gesamtrate UEs	278 (74,9)	304 (83,1)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	59 (15,9)	224 (61,2)
Augenerkrankungen	25 (6,7)	27 (7,4)
Endokrine Erkrankungen	10 (2,7)	9 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (8,9)	37 (10,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (5,9)	22 (6,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	23 (6,2)	29 (7,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (1,9)	14 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (13,5)	58 (15,8)
Erkrankungen des Nervensystems	79 (21,3)	81 (22,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (3,5)	10 (2,7)
Gefäßerkrankungen	49 (13,2)	40 (10,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,7)	11 (3,0)
Herzkrankungen	16 (4,3)	11 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	152 (41,0)	161 (44,0)
Psychiatrische Erkrankungen	36 (9,7)	39 (10,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	48 (12,9)	49 (13,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (4,3)	15 (4,1)
Untersuchungen	70 (18,9)	49 (13,4)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 371	IFN-β 1a N = 366
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (8,4)	33 (9,0)
PT		
Schmerzen Oberbauch	13 (3,5)	6 (1,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	23 (6,2)	18 (4,9)
Arthralgie	11 (3,0)	3 (0,8)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	8 (2,2)	11 (3,0)
Rückenschmerzen	16 (4,3)	12 (3,3)
Bronchitis	12 (3,2)	10 (2,7)
Depression	9 (2,4)	12 (3,3)
Ermüdung	11 (3,0)	10 (2,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	23 (6,2)	8 (2,2)
Kopfschmerz	39 (10,5)	49 (13,4)
Hypertonie	18 (4,8)	13 (3,5)
grippeähnliche Erkrankung	22 (5,9)	192 (52,5)
Schlaflosigkeit	11 (3,0)	13 (3,5)
Nasopharyngitis	60 (16,2)	43 (11,8)
Schmerzen im Oropharynx	2 (0,5)	11 (3,0)
Orthostasesyndrom	23 (6,2)	24 (6,6)
Schmerz in einer Extremität	8 (2,2)	10 (2,7)
Pharyngitis	16 (4,3)	15 (4,1)
Fieber	9 (2,4)	26 (7,1)
Atemwegsinfektion	7 (1,9)	15 (4,1)
Sinusitis	8 (2,2)	15 (4,1)
Infektion der oberen Atemwege	27 (7,3)	31 (8,5)
Harnwegsinfektion	18 (4,8)	16 (4,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 371	IFN-β 1a N = 366
RADIANCE B		
Gesamtrate SUEs ^b	24 (6,5)	25 (6,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

A.2.2.2 – Ergebnisse zur Studie SUNBEAM

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUNBEAM) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 383	IFN-β 1a N = 358
SUNBEAM		
Gesamtrate UEs	232 (60,6)	270 (75,4)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (10,2)	214 (59,8)
Augenerkrankungen	14 (3,7)	18 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (3,7)	11 (3,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	15 (3,9)	12 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (3,4)	16 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,9)	12 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (7,6)	19 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	49 (12,8)	34 (9,5)

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUNBEAM) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 383	IFN-β 1a N = 358
SOC^b		
PT^b		
Gefäßerkrankungen	16 (4,2)	7 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (27,9)	89 (24,9)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (6,5)	24 (6,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	40 (10,4)	32 (8,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (5,2)	14 (3,9)
Untersuchungen	56 (14,6)	32 (8,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (3,1)	13 (3,6)
PT		
Alanin-Aminotransferase erhöht	19 (5,0)	6 (1,7)
Rückenschmerzen	14 (3,7)	8 (2,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15 (3,9)	2 (0,6)
Kopfschmerz	32 (8,4)	20 (5,6)
grippeähnliche Erkrankung	16 (4,2)	188 (52,5)
Nasopharyngitis	25 (6,5)	32 (8,9)
Pharyngitis	10 (2,6)	3 (0,8)
Fieber	5 (1,3)	25 (7,0)
Virusinfektion der Atemwege	12 (3,1)	3 (0,8)
Infektion der oberen Atemwege	15 (3,9)	16 (4,5)
Harnwegsinfektion	15 (3,9)	9 (2,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUBEAM)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 383	IFN-β 1a N = 358
SUNBEAM		
Gesamtrate SUEs^b	10 (2,6)	10 (2,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

A.3 – Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt

A.3.1 – Ergebnisse zum Datenschnitt 12 Monate

A.3.1.1 – Ergebnisse aus der Studie RADIANCE B

Tabelle 15: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 47	IFN-β 1a N = 56
SOC^b		
PT^b		
RADIANCE B		
Gesamtrate UEs	29 (61,7)	42 (75,0)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (14,9)	21 (37,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (10,6)	4 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (14,9)	4 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (8,5)	12 (21,4)
Gefäßerkrankungen	6 (12,8)	5 (8,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (29,8)	13 (23,2)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (10,6)	3 (5,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (10,6)	3 (5,4)
Untersuchungen	7 (14,9)	5 (8,9)
PT		
grippeähnliche Erkrankung	3 (6,4)	15 (26,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie RADIANCE B)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 47	IFN-β 1a N = 56
RADIANCE B		
Gesamtrate SUEs^b	0 (0)	2 (3,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

A.3.1.2 – Ergebnisse aus der Studie SUNBEAMTabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUNBEAM)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 44	IFN-β 1a N = 60
SUNBEAM		
Gesamtrate UEs	24 (54,5)	46 (76,7)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (9,1)	30 (50,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (15,9)	5 (8,3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (9,1)	7 (11,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (31,8)	20 (33,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (4,5)	7 (11,7)
Untersuchungen	5 (11,4)	2 (3,3)
PT		
grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	27 (45,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–12 Monate, Studie SUBEAM)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 44	IFN-β 1a N = 60
SUNBEAM		
Gesamtrate SUEs^b	3 (6,8)	1 (1,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

A.3.2 – Ergebnisse zum Datenschnitt 24 Monate (RADIANCE B) oder Behandlungsende (SUNBEAM)

A.3.2.1 – Ergebnisse zur Studien RADIANCE B

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 47	IFN-β 1a N = 56
SOC^b		
PT^b		
RADIANCE B		
Gesamtrate UEs	33 (70,2)	48 (85,7)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (17,0)	22 (39,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (14,9)	6 (10,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (19,1)	7 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (17,0)	12 (21,4)
Gefäßerkrankungen	9 (19,1)	5 (8,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (44,7)	21 (37,5)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (12,8)	5 (8,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8 (17,0)	5 (8,9)
Untersuchungen	9 (19,1)	7 (12,5)
PT		
grippeähnliche Erkrankung	3 (6,4)	15 (26,8)
Orthostasesyndrom	7 (14,9)	2 (3,6)
Infektion der oberen Atemwege	6 (12,8)	3 (5,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0–24 Monate, Studie RADIANCE B)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 47	IFN-β 1a N = 56
RADIANCE B		
Gesamtrate SUEs^b	3 (6,4)	2 (3,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

A.3.2.2 – Ergebnisse zu Studie SUNBEAM

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUNBEAM)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 44	IFN-β 1a N = 60
SUNBEAM		
Gesamtrate UEs	26 (59,1)	47 (78,3)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (11,4)	30 (50,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (15,9)	7 (11,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (9,1)	7 (11,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (34,1)	21 (35,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (4,5)	7 (11,7)
Untersuchungen	7 (15,9)	2 (3,3)
PT		
grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	27 (45,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (6,8)	6 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1		
IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ozanimod vs. IFN-β 1a (vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie infrage kommt, Zeitraum 0 bis Behandlungsende, Studie SUBEAM)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ozanimod N = 44	IFN-β 1a N = 60
SUNBEAM		
Gesamtrate SUEs^b	3 (6,8)	1 (1,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>IFN-β: Interferon beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		