

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Berlin, den 5. November 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 980,

Auftrag: A20-59, Version 1.0, Stand: 13.10.2020:

https://iqwig.de/download/A20-59_Ozanimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1_0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-07-15-D-567:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/566/>

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	6
Bewertung der AkdÄ	6
Fragestellung 1	6
Fragestellung 2	6
Eingeschlossene Studien	7
Ein- und Ausschlusskriterien	7
Bewertung der AkdÄ	8
Studiendesign	8
Studiendauer	8
Bewertung der AkdÄ	9
Dosierung	9
Messinstrumente	9
Bewertung der AkdÄ	9
Subgruppen/Teilpopulationen	9
Weitere relevante Aspekte	10
Endpunkte Nutzen	10
Mortalität	10
Bewertung der AkdÄ	10
Morbidität	10
Bewertung der AkdÄ	12
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	12
Bewertung der AkdÄ	12
Sonstige relevante validierte Endpunkte	13
Endpunkte Schaden	13
Bewertung der AkdÄ	13
Unerwünschte Ereignisse (UE)	13
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	13
Spezifische UE	14
Therapieabbruch aufgrund von UE	14
Todesfälle	14
Sonstige relevante Endpunkte	14

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Fragestellung 1	14
Bewertung der AkdÄ.....	15
Fragestellung 2	16
Bewertung der AkdÄ.....	16
Zusammenfassende Bewertung	16
Fragestellung 1	17
Fragestellung 2	17
Fazit.....	18
Fragestellung 1	18
Fragestellung 2	18
Literaturverzeichnis.....	18

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Bei der primär und sekundär progredienten Form der MS spielen in der Pathogenese auch neurodegenerative Mechanismen eine Rolle (2;3). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (4): Hier geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz findet man bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen (5;6).

Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS, für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden:

- a) klinisch isolierte Symptome,
- b) die schubförmige MS (RMS),
- c) die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie
- d) die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) (1).

Mit Ozanimod steht ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zur Verfügung (7).

Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator, der selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5 bindet. Ozanimod führt zur Lymphozytenretention in lymphoiden Geweben. Der Mechanismus, über den Ozanimod seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist nicht bekannt, aber er könnte eine Verringerung der Lymphozytenmigration in das Zentralnervensystem beinhalten (7).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose

[IQWiG Dossierbewertung, S. 12, Tab- 4]

Bewertung der AkdÄ

Fragestellung 1

Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat sind als ZVT angemessen. Die Festlegung von Ocrelizumab als ZVT ist nicht nachvollziehbar, da dessen Anwendungsgebiet die PPMS ist. Hinsichtlich der Wirksamkeit hätten auch Teriflunomid und Dimethylfumarat als ZVT benannt werden können.

Fragestellung 2

Die Auswahl von Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab ist für diese Fragestellung angemessen. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) erscheint nicht angemessen, da die Umstellung auf einen stärker wirksamen krankheitsmodifizierenden Wirkstoff für die betroffenen Patienten eine erfolgversprechendere Strategie darstellt. Dementsprechend empfehlen neuere Therapieleitlinien den Wechsel innerhalb der Basistherapeutika nicht mehr (8-10). Die gewählte Vergleichstherapie bleibt für diese Fragestellung hinter dem etablierten Versorgungsstandard in Deutschland zurück (11). Für diese Patientengruppe hätten Cladribin, Fingolimod oder Ocrelizumab als ZVT eher dem deutschen Versorgungsstandard entsprochen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA für beide Fragestellungen. Dieses ist nachvollziehbar, da Interferon beta-1a als Vergleichsmedikation in den vom pU durchgeführten Studien der Phase III verwendet wurde. Dennoch wäre eine Studie wünschenswert, die einen direkten Vergleich z. B. mit Fingolimod erlaubt hätte.

Eingeschlossene Studien

Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen bei Patienten mit aktiver RRMS wurden zwei Zulassungsstudien der klinischen Phase III zur Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen: RPC01-301 (SUNBEAM) und RPC01-201B (RADIANCE-B).

Beide Studien zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod zur Behandlung von Patienten mit RRMS waren multizentrisch, randomisiert, doppelblind, double-dummy und hatten parallele gleich große Gruppen mit aktiver Kontrolle, waren jedoch nicht placebokontrolliert (12;13).

Studiendesign, Endpunkte und aktive Kontrollmedikation folgen im Wesentlichen den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis“ (14). [IQWiG Dossierbewertung, S. 13–22, S. 40–43]

Ein- und Ausschlusskriterien

In beiden Studien wurden im Wesentlichen die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. Es wurden erwachsene Patienten (18–55 Jahre) mit gesicherter RMS-Diagnose entsprechend den 2010 revidierten McDonald-Kriterien eingeschlossen. Der EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score konnte basal zwischen 0 und 5,0 betragen.

Weitere Einschlusskriterien waren mindestens ein klinisch dokumentierter Rückfall in den zwölf Monaten vor dem Screening oder ein Rückfall in den vorangehenden 24 Monaten und zusätzlich mindestens eine Gadolinium(Gd)-verstärkte Läsion innerhalb der letzten zwölf Monate.

Es konnten Patienten mit oder ohne vorangehende MS-Behandlung eingeschlossen werden. Jedoch wurden folgende Vorbehandlungen ausgeschlossen: Lymphozyten-depletierende Wirkstoffe (Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron) und auf S1P-Rezeptoren wirkende Arzneimittel.

Darüber hinaus wurden Patienten mit einem Rückfall und/oder Kortikosteroid- oder ACTH-Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening ausgeschlossen, ebenso Patienten mit einer Krankheitsdauer über 15 Jahren mit einem EDSS \leq 2,0.

Weitere Ausschlusskriterien betreffen Nebenwirkungen, die bereits für S1P-Modulatoren bekannt sind: Uveitis, eingeschränkte Lungenfunktion, Ruhepuls $<$ 55/min, Medikationen, die die Erregungsleitung des Herzens beeinflussen, z. B. Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker und Antiarrhythmika der Klassen 1A und 3.

Wegen der Monoaminoxidase-hemmenden Eigenschaft eines Metaboliten von Ozanimod wurden Wirkstoffe, die zu erhöhten Serotoninkonzentrationen führen können, ausgeschlossen.

Diese zahlreichen Ausschlusskriterien sind begründet und nachvollziehbar. Sie entsprechen denen in anderen zulassungsrelevanten Studien in der Indikation MS und dienen dem Schutz der Studienteilnehmer. Gleichzeitig erschwert die daraus resultierende hohe Selektion die Übertragbarkeit auf die in der klinischen Praxis zu behandelnden Patienten.

Entsprechend der Breite der erfassten Indikation konnten Patienten mit hoher, vor allem aber auch solche mit geringer Krankheitsaktivität eingeschlossen werden (15).

Bewertung der AkdÄ

Die Studienpopulation entspricht der Empfehlung der EMA-Guideline (14). Sie kann als repräsentativ für eine erwachsene Population mit RRMS angesehen werden mit einem Anteil von ca. 2/3 weiblichen Teilnehmern und einem durchschnittlichen Alter von 36 Jahren. Einschränkend sei angemerkt, dass Patienten < 18 Jahre und > 55 Jahre ebenso wie Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen und Arzneimitteltherapien ausgeschlossen waren (s. o.).

Die Tatsache, dass ein hoher Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von sechs Jahren noch nicht vorbehandelt war, ist vermutlich der hohen Rekrutierung in osteuropäischen Ländern zuzuschreiben. Bedingt durch die weit gefassten Einschlusskriterien und eine Begrenzung des EDSS auf ≤ 5 war die basale Krankheitsaktivität insgesamt eher niedrig. Trotzdem ist der Anteil mit höherer Krankheitsaktivität ausreichend für eine Beurteilung der Wirksamkeit (14;16).

Studiendesign

Bei den beiden Zulassungsstudien der Phase III handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy Studien, mit drei etwa gleich großen parallelen Gruppen, davon zwei mit relativ eng beieinander liegenden Dosierungen von Ozanimod, 0,5 mg/d und 1 mg/d und einer mit der aktiven Kontrolle Interferon beta-1a, 30 µg wöchentlich i.m.

Sie unterscheiden sich im Wesentlichen durch die unterschiedliche Behandlungsdauer von mindestens ein bzw. zwei Jahren. Der nachvollziehbare Verzicht auf eine Placebogruppe erschwert die Einschätzung der Wirkstärke von Ozanimod.

Identische Instrumente und Endpunkte erleichtern eine kombinierte Betrachtung der Ergebnisse.

Trotz des Double-dummy-Designs ist eine zumindest teilweise Entblindung nicht vollkommen ausgeschlossen, da sich Ozanimod und Interferon beta-1a durch eine unterschiedliche Inzidenz grippeartiger Nebenwirkungen unterscheiden. Die Zulassungsbehörden sahen hierin kein relevantes Problem.

Studiendauer

Die Studiendauer der Doppelblindphasen betrug mindestens ein Jahr in der SUNBEAM-Studie und zwei Jahre in der RADIANCE-Studie.

Bewertung der AkdÄ

Eine Studiendauer von zwölf Monaten ist zu kurz, um den Patientennutzen bei einer über 30–40 Jahre verlaufenden und meist progredienten Erkrankung einzuschätzen.

Dosierung

Eine Dosisfindung wurde in einer placebokontrollierten Studie RPC01-201A (16) mit zwei Dosen, 0,5 mg/d und 1,0 mg/d, über 24 Wochen durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Reduktion Gd-anreichernder Läsionen. Klinische Parameter waren als sekundäre

oder exploratorische Endpunkte eingeschlossen. Beide Dosen erwiesen sich als wirksam; die höhere Dosis von 1,0 mg/d war der niedrigeren Dosis numerisch, aber nicht signifikant überlegen. Beide Dosierungen wurden in den Phase-III-Studien übernommen. Diese Entscheidung ist nachvollziehbar.

In Deutschland ist nur die Dosierung von 1 mg/d zugelassen; dementsprechend wird nur dieser Behandlungsarm für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Messinstrumente

Folgende Messinstrumente werden zur Ermittlung der primären und sekundären Endpunkte verwendet:

Die EDSS zur Bestimmung der jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate; ARR); der Multiple Sclerosis Functional Composite-Index (MSFC) zur Bestimmung der Behinderungsprogression.

Hierbei handelt es sich um validierte und in der EMA-Guideline anerkannte Messmethoden.

Die EMA hat kritisch angemerkt, dass die PASAT-Komponente des MSFC, die zur Erfassung einer kognitiven Komponente geeignet ist, nur in der RADIANCE-Studie zur Anwendung kam. In der SUNBEAM-Studie wurde PASAT ersetzt durch den Symbol Digit Modality Test (SDMT), der sich nur zur Beurteilung der zentralen Verarbeitungsgeschwindigkeit eignet.

Der Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) Questionnaire ist ein validiertes krankheitsbezogenes Instrument zur Erfassung physischer, emotionaler und kognitiver Funktionen sowie der generellen Lebensqualität durch den Patienten.

Bewertung der AkdÄ

Die erfassten MRT-Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität entsprechen ebenfalls dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III.

Subgruppen/Teilpopulationen

Die Unterteilung in Patienten ohne Vortherapie bzw. mit Vortherapie, aber ohne hochaktiven Verlauf und Patienten mit hochaktivem Verlauf ist nachvollziehbar und inhaltlich sinnvoll. Eine weitere Subgruppenunterteilung nach Dauer der Erkrankung wäre

wünschenswert gewesen. Allerdings führt dies zu sehr niedrigen Fallzahlen in den Subgruppen.

Weitere relevante Aspekte

Das Fehlen eines Placeboarms schränkt die Beurteilung der Wirkstärke von Ozanimod ein, ist aber gerechtfertigt, da die Studie auch Patienten einschließt, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Als Einschränkung der Studienlage ist das Fehlen einer zweiten krankheitsmodifizierenden Vergleichsmedikation mit höherer Aktivität anzusehen.

Endpunkte Nutzen

Mortalität

Dieser Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Medikationen existieren, die z. T. eine recht hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für einen neuen Wirkstoff für die Indikation RMS zu fordern. [IQWiG Dossierbewertung, S. 22–36; S. 44–57]

In den Publikationen der Studien RADIANCE-B und SUNBEAM und in der Metaanalyse im Dossier des pU wird die Mortalität mit null angegeben. Im EPAR der EMA werden für alle bekannten Studien zwei Todesfälle für die Ozanimod-Gruppen berichtet, im FDA-Report neun Fälle. Der Unterschied erklärt sich vermutlich durch die verschiedenen in Betracht gezogenen Populationen. Ein kausaler Zusammenhang mit der Medikation wird als nicht erwiesen angenommen (16;17).

Bewertung der AkdÄ

Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität für Ozanimod noch nicht ausgeschlossen werden. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, um Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen.

Insgesamt begründen die vorgelegten Mortalitätsdaten weder einen geringeren Nutzen noch einen Zusatznutzen.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studien war die jährliche Rückfallrate, ARR, nach mindestens 12 bzw. 24 Monaten Behandlungsdauer im Vergleich zu Interferon beta-1a. Daraus abgeleitet wurde der prozentuale Anteil der Patienten ohne Rückfall.

Die wichtigsten sekundäre Endpunkte waren in hierarchischer Rangfolge:

- Anzahl neuer oder vergrößerter hyperintenser T2-gewichteter MRT-Läsionen,
- Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen des Gehirns,
- Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS > 1), CDP-3M oder CDP-6M.

Weitere sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten ohne Gd-anreichernde Läsionen,
- Anteil der Patienten ohne neue oder vergrößerte T2-Läsionen,

- prozentuale Veränderung des Hirnvolumens im MRT,
- Veränderung des MSFC-Scores gegenüber Basalwert (einschließlich LCLA),
- Veränderung des MSQOL-54 Score gegenüber Basalwert

Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte entspricht dem heutigen Standard. Die Endpunkte sind abgesehen von den radiologisch ermittelten Kriterien patientenrelevant; letztere sind nicht direkt patientenrelevant, haben aber eine Bedeutung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und für den weiteren Krankheitsverlauf.

Beim primären Endpunkt (ARR) erwiesen sich in beiden Studien beide Dosierungen von Ozanimod dem Interferon beta-1a signifikant überlegen; das Ausmaß der Überlegenheit ist klinisch für die Patienten relevant. Bei der nach drei und sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zu Interferon beta-1a, obwohl Sensitivitätsanalysen zumindest auf eine numerische Überlegenheit von Ozanimod hinweisen (siehe nachfolgende Tabelle (7)).

Tabelle 2

Endpunkte	SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*		RADIANCE (2 Jahre)	
	Ozanimod 0,93 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,93 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 441) %
Klinische Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate (primärer Endpunkt)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Rezidivfreier Anteil **	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression nach 3 Monaten† ²	7,6 % Ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i.m.			
Hazard Ratio (95%-KI)	0,95 (0,679; 1,330)			
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression nach 6 Monaten† ^{2#}	5,8 % Ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i.m.			
Hazard Ratio (95 %-KI)	1,413 (0,922; 2,165)			
MRT-Endpunkte				
Mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	

Endpunkte	SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*		RADIANCE (2 Jahre)	
	Ozanimod 0,93 mg (n = 447) %	IFN β -1a i.m. 30 μ g (n = 448) %	Ozanimod 0,93 mg (n = 433) %	IFN β -1a i.m. 30 μ g (n = 441) %
Mittlere Anzahl Gd-anreichernde T1-Läsionen ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Relative Reduktion	63 % (p < 0,0001)		53 % (p < 0,0006)	

*Die mittlere Dauer betrug 13,6 Monate.
**Der nominale p-Wert für die Endpunkte ist nicht in die hierarchischen Tests eingeschlossen und wurde nicht für Multiplizität adjustiert.
†Behinderungsprogression, definiert als Anstieg des EDSS-Punktwerts um 1 Punkt, der nach 3 oder 6 Monaten bestätigt ist.
#In einer Post-hoc-Analyse von 6 Monaten mit bestätigter Behinderungsprogression, die Daten der offenen Verlängerung (Studie 3) einschloss, wurde eine Hazard Ratio (95 %-KI) von 1,040 (0,730; 1,482) festgestellt.
¹Log-Rank-Test
² Prospektiv geplante gepoolte Analyse von Studien 1 und 2
³ Über 12 Monate in Studie 1 und über 24 Monate in Studie 2
⁴ Nach 12 Monaten in Studie 1 und nach 24 Monaten in Studie 2
Gd: Gadolinium; KI: Konfidenzintervall

Bewertung der AkdÄ

Bei allen radiologisch ermittelten Endpunkten, einschließlich des Hirnvolumens, erwies sich Ozanimod dem Interferon beta-1a zum Teil erheblich überlegen. Dieses deutet auf eine relevante Reduktion des entzündlichen Krankheitsgeschehens hin.

Aus den klinischen Daten lässt sich ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Interferon beta-1a ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem patientenbasierten MSQOL-54 Questionnaire als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfasst.

Bewertung der AkdÄ

Dieser Test ist patientenrelevant und erfasst wesentliche Aspekte der physischen und mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In beiden Phase-III-Studien fand sich beim Mental Health Composite Score für beide Dosierungen von Ozanimod kein signifikanter Unterschied zu Interferon beta-1a. Beim Physical Health Composite Score (PHCS) waren beide Dosierungen Interferon beta-1a numerisch überlegen. Signifikanz wurde allerdings in der RADIANCE-Studie (zwölf Monate) nur für die niedrige Dosierung erzielt, in der SUNBEAM-Studie für die höhere Dosierung. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine Verbesserung der physischen Komponenten der Lebensqualität verglichen mit Interferon beta-1a. Dieser Effekt erscheint aber nicht sehr robust. Daraus lässt sich nicht sicher ein Zusatznutzen ableiten.

Sonstige relevante validierte Endpunkte

Nach Auffassung der AkdÄ sind Fatigue und Depression patientenrelevante Endpunkte, die in den vorgelegten Studien nicht erfasst wurden.

Endpunkte Schaden

Bewertung der AkdÄ

Die Sicherheitsdatenbasis ist für den derzeitigen Entwicklungsstand von Ozanimod angemessen, aber nicht vergleichbar mit derjenigen anderer krankheitsmodifizierender MS-Wirkstoffe, die seit Jahren in klinischem Gebrauch sind. Es sind zahlreiche, zum Teil spezifische Arzneimittelinteraktionen zu beachten, z. B. mit Hemmstoffen der Monoaminoxidase und CYP2C8-Induktoren. Darüber hinaus sind vor und während der Therapie Kontrollen durchzuführen, z. B. EKG, Blutbild, Leberenzyme. [IQWiG Dossierbewertung, S. 27; S. 36]

Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) in der Patientengruppe, die Ozanimod erhielt, sind nicht schwerwiegend, zumeist behandelbar oder nach Absetzen reversibel. Die beobachteten UE, die unter der Behandlung auftreten und möglicherweise durch die Behandlung bedingt sind (TEAE), entsprechen denen anderer S1P-Modulatoren. Abweichend von anderen S1P-Modulatoren ist ein kardiovaskuläres Monitoring der ersten Dosis wegen der einwöchigen Titrationsphase nur bei entsprechenden Risikopatienten erforderlich.

Insgesamt ist die Inzidenz von TEAE verglichen mit Interferon beta-1a unter Ozanimod geringer, bedingt vor allem durch das seltenere Auftreten von grippeähnlichen Symptomen (ca. 5 % vs. 59 % unter Interferon beta-1a). Ebenfalls niedrig ist die Inzidenz schwerwiegender TEAE und solcher, die zum Abbruch der Therapie führten. Systemische opportunistische Infektionen und Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie wurden bis zur Zulassung nicht beobachtet.

Gemessen am therapeutischen Nutzen ist das Sicherheitsprofil von Ozanimod als günstig anzusehen; ein Zusatznutzen lässt sich aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ableiten.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Häufige oder sehr häufige UE sind: Nasopharyngitis, Pharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Harnwegsinfektion, Lymphopenie, Kopfschmerz, Bradykardie, Hypertonie, Orthostasesyndrom, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, anomale Lungenfunktion.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die Inzidenz von SUE war insgesamt niedrig: Ozanimod 1 mg/d 4,6 % und Interferon beta-1a 4,4 %. In den Ozanimod-Gruppen handelte es sich am häufigsten um eine Appendizitis. Ü2 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Spezifische UE

Als spezifische UE, die mit der krankheitsmodifizierenden Wirkung und der Modulation des S1P-Rezeptors im Zusammenhang stehen, sind folgende Wirkungen anzusehen: dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl als zentrale pharmakodynamische Wirkung, darüber hinausgehende Lymphopenie, Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, Bradyarrhythmie, Hypertension (ca. 5 mmHg systolisch und 2 mmHg diastolisch bei chronischer Behandlung, ähnlich den Werten anderer S1P-Modulatoren).

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren unter Ozanimod ein Makulaödem festgestellt, wie es auch für andere S1P-Modulatoren bekannt ist (7;16;17).

Therapieabbruch aufgrund von UE

Während der kontrollierten Studien brachen weniger als 3 % der Patienten unter Ozanimod die Behandlung ab, ca. 4 % unter Interferon beta-1a (16).

Todesfälle

Im EMA-Report werden zwei Todesfälle für die Ozanimod-Gruppen berichtet, im FDA-Report neun. Der Unterschied erklärt sich vermutlich durch die verschiedenen in Betracht gezogenen Populationen. Ein kausaler Zusammenhang mit der Gabe von Ozanimod wird von den Behörden als nicht erwiesen angenommen (16;17).

Sonstige relevante Endpunkte

Anzumerken sind die signifikant positiven Wirkungen von Ozanimod auf die Veränderung des Hirnvolumens, der kortikalen grauen Substanz und des Thalamusvolumens. Dieser Endpunkt hat keine unmittelbare Patientenrelevanz, kann aber als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (18) und die kognitive Beeinträchtigung angesehen werden (19).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Der pU führt folgende Punkte für einen Zusatznutzen von Ozanimod an:

[IQWiG Dossierbewertung, S. 37; Dossier pU, Modul 4A, S. 312–328]

- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen:
 - Eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) zusammen mit einer deutlichen Reduktion der Anzahl Gd-anreichernder Läsionen zu Monat 12 sowie der Anzahl an T2-Läsionen bis Monat 12.
- nicht quantifizierbarer Beleg:
 - Eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand der Veränderung des PHCS.

- nicht quantifizierbarer Hinweis:
Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit gemessen mit dem SDMT.
- Beleg für einen geringen Zusatznutzen:
Verbesserung der generischen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36.
- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (UE, SUE, spezifische UE):
Beschwerden am Verabreichungsort, grippeähnliche Erkrankung und Fieber.

Das IQWiG beurteilt den Zusatznutzen wie folgt:

- Es wird ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Reduktion der jährlichen Schubrate bestätigt.
- Für den patientenrelevanteren Endpunkt Behinderungsprogression sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen.
- Bei der Beurteilung der Behinderungsprogression erkennt das IQWiG die Beurteilung einer Einzelkomponente, des SDMT, nicht an.
- Für die krankheitsspezifische Lebensqualität bestätigt das IQWiG einen statistisch signifikanten Unterschied im PHCS für Ozanimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a. Das 95 % Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liege jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2; 0,2). Damit sei nicht gesichert, dass der Effekt relevant ist.
- Ergebnisse zum SF-36 werden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die Erhebung des SF-36 nicht geplant war und die Informationen bereits in den MSQOL-54 einfließen.
- Bei den Nebenwirkungen beurteilt das IQWiG schwerwiegende UE, Abbruch wegen UE und spezifische UE, nicht jedoch einzelne Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome oder Fieber.

Zusammenfassend ergibt sich für das IQWiG somit für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu. Für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ozanimod sieht die AkdÄ allerdings nur einen Hinweis, Dies wird begründet durch die für die Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte zu kurze Studiendauer.

Insgesamt sieht die AkdÄ für Ozanimod einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.

Fragestellung 2

Der pU führt folgende Punkte für einen Zusatznutzen von Ozanimod an:

[IQWiG Dossierbewertung, S. 58–61; Dossier pU, Modul 4A, S. 328–334]

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen:
Eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) zusammen mit einer deutlichen Reduktion der Anzahl Gd-anreichernder Läsionen zu Monat 12 sowie der Anzahl an T2-Läsionen bis Monat 12.
- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (UE, SUE; spezifische UE):
Beschwerden am Verabreichungsort, grippeähnliche Erkrankung und Fieber.

Das IQWiG beurteilt den Zusatznutzen wie folgt:

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe stellt das IQWiG eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht fest.

Für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Männer sieht das IQWiG einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a mit mindestens beträchtlichem Ausmaß. Das Ausmaß ist für das IQWiG nicht quantifizierbar, da Angaben zum Anteil der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis sowie zur jährlichen Schubrate pro Behandlungsarm im Dossier Modul 4 A des pU fehlen.

Für Frauen zeigen sich in der Gesamtschau weder positive noch negative Effekte, ein Zusatznutzen von Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist für das IQWiG daher nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG nicht bzw. begrenzt zu. Interferon beta-1a stellt nicht die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechende Vergleichsmedikation dar. Zudem wurde der Zusatznutzen nicht gegenüber dem ebenfalls patientenrelevanten Endpunkt Behinderungsprogression (EDSS-basiert) nachgewiesen.

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, den Zusatznutzen nur auf die männlichen Patienten zu begrenzen.

Zusammenfassende Bewertung

Ozanimod hat einen Fingolimod und Siponimod vergleichbaren Wirkmechanismus mit deutlicher Wirkung auf entzündliche Komponenten der MS. Auffallend sind die unterschiedlichen Anwendungsgebiete der drei krankheitsmodifizierenden S1P-Modulatoren:

- Ozanimod: RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde,
- Fingolimod: hochaktive schubförmig remittierend verlaufende Multipler Sklerose,
- Siponimod: SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung.

Diese unterschiedlichen Anwendungsgebiete lassen sich kaum durch unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften erklären, sondern eher durch unterschiedliche klinische Entwicklungspläne der pU.

Aufgrund der weiten Indikationsstellung der Zulassungsstudien sind die Voraussetzungen für eine Therapie mit Ozanimod am leichtesten zu erfüllen. Direkt vergleichende Studien von Ozanimod mit anderen S1P-Modulatoren sind deshalb wünschenswert.

Die vorgelegten Studien entsprechen dem geforderten Standard und haben ein geringes Verzerrungspotenzial. Sie zeigen, dass Ozanimod einen Effekt auf die Krankheitsaktivität hat, der demjenigen von Interferon beta-1a überlegen ist. Dieses zeigt sich klinisch an einem signifikant besseren Effekt auf die jährliche Rückfallrate und auf MRT-Parameter einschließlich des Hirnvolumens.

Die patientenrelevantere Behinderungsprogression (EDSS-basiert) wird hingegen nicht signifikant verbessert.

Das Nebenwirkungsprofil scheint günstig zu sein. Trotzdem lässt sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht abschließend beurteilen. Die bisher untersuchte Patientenpopulation ist noch stark selektiert. Die mit dem Wirkmechanismus potenziell verbundenen Risiken müssen fortlaufend evaluiert werden (z. B. opportunistische Infektionen, progressive multifokale Enzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, kutane Malignome, Lymphome, Makulaödem, Beeinträchtigung von Lungen- und Leberfunktion). Dies gilt auch für die unter der Behandlung mit Ozanimod aufgetretenen Todesfälle. Inwieweit ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Ozanimod (TEAE) besteht, ist nicht eindeutig geklärt.

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht insgesamt abweichend von der Bewertung des IQWiG für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS nur einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a. Die AkdÄ begründet die niedrigere Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens mit der für die Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte zu geringen Studiendauer, hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzen stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu. Der für den Endpunkt ARR gezeigte Vorteil von Ozanimod gegenüber der ZVT ist für diese Patientengruppe relevant.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe wie das IQWiG eine Interaktion durch das Merkmal Geschlecht.

Insgesamt sieht die AkdÄ unter zusätzlicher Berücksichtigung der nicht dem deutschen Versorgungsstandard entsprechenden ZVT Interferon beta-1a für die Gruppe der männlichen Patienten einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für Frauen zeigt sich für die AkdÄ übereinstimmend mit dem IQWiG weder ein positiver noch ein negativer Effekt, ein Zusatznutzen von Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist daher nicht belegt.

Fazit

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RRMS einen **Hinweis für einen beachtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht bei der Gruppe der vorbehandelten an hochaktiver RRMS erkrankten Männer einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Ozanimod gegenüber der ZVT Interferon beta-1a.

Ein Zusatznutzen für Ozanimod für vorbehandelte mit hochaktiver RRMS erkrankte Frauen ist nicht belegt.

Die noch offenen Fragen zur Sicherheit von Ozanimod (s. o.) und der bisher nicht belegte Vorteil von Ozanimod gegenüber der ZVT in dem patientenrelevanten Endpunkt Behinderungsprogression (EDSS-basiert) sowie die kurze Studiendauer lassen zu diesem Zeitpunkt nur eine eingeschränkte Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod zu. Die AkdÄ fordert daher weitere Daten vorzulegen oder diese durch Extension der Studien bzw. ergänzende Studien im Rahmen des Versorgungsalltags zu generieren. Der Beschluss des G-BA sollte daher zunächst auf zwei Jahre begrenzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose – Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, gültig bis 29. September 2017.
2. Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain 2017; 140: 527-546.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015; 14: 183-193.
4. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 2009; 17: 12-18.
5. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf (letzter Zugriff: 23. Mail 2018). Berlin, 7. Dezember 2017.
6. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. Nervenarzt 2014; 85: 990-998.
7. Celgene Europe B.V.: Fachinformation "Zeposia® 0,23 mg/0,46 mg/0,92 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2020.
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen (Konsultationsfassung). Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand. 18. August 2020.
9. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W et al.: Variations in multiple sclerosis practice within Europe – Is it time for a new treatment guideline? Mult Scler Relat Disord 2016; 8: 35-44.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018; 24: 96-120.

11. Kompetenznetz Multiple Sklerose: Qualitätshandbuch MS/NMOSD: Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum - Erkrankungen für Ärzte : http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2020/03/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch-MSNMOSD_202001_webfrei-1.pdf (letzter Zugriff: 21. Oktober 2020). Stand. Januar 2020.
12. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1021-1033.
13. Comi G, Kappos L, Selmaj KW et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1009-1020.
14. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
16. European Medicines Agency (EMA): Zeposia® - Ozanimod: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 22. Oktober 2020). Amsterdam, 9. April 2020.
17. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Zeposia, Ozanimod) Application number 209899Orig1s000: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2020/209899Orig1s000SumR.pdf (letzter Zugriff: 21. Oktober 2020). 25. März 2020.
18. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
19. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.