

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose)

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.09.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Siponimod wie folgt ergänzt:**

Siponimod

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2020):

Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

Studie EXPAND: RCT; Vergleich von Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC

Mortalität

Endpunkt	Siponimod + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamt-mortalität	127	k. A. 1 (0,8)	61	k. A. 1 (1,6)	k. A.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-10) und dem Addendum (A20-51) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert)	127	n. e. 24 (18,9)		61	n. e. 16 (26,2)		0,57 [0,28; 1,16]; 0,121
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben						
	N	n / Exposition	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^b	N	n / Exposition	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^b	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
<i>Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>							
Jährliche Schubrate	127	14 / k. A.	0,06 [0,03; 0,10]	61	15 / k. A.	0,14 [0,08; 0,26]	0,41 [0,18; 0,92]; 0,031
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Zeit bis zum 1. bestätigten Schub (ergänzend dargestellt)	127	n. e. 13 (10,2 ^d)		61	n. e. 12 (19,7 ^d)		0,38 [0,16; 0,89]; 0,026

Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^f	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^f	
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^g	113	-0,10 (0,65)	0,04 (0,04)	53	-0,11 (0,60)	0,02 (0,06)	0,02 [-0,11; 0,15]; 0,743
T25-FW ^h	121	16,45 (15,80)	6,14 (1,76)	60	14,44 (12,19)	7,90 (2,61)	-1,76 [-8,05; 4,54]; 0,579
9-HPT ^h	124	39,67 (22,21)	-1,03 (1,16)	60	34,81 (17,19)	0,00 (1,70)	-1,03 [-5,13; 3,07]; 0,620
PASAT-3 ^g	115	37,80 (14,41)	3,13 (0,87)	56	34,57 (13,48)	3,44 (1,29)	-0,31 [-3,39; 2,77]; 0,842
Kognitive Funktion							
SDMT ^g	118	36,5 (13,9)	-0,3 (0,9)	57	37,1 (12,1)	-3,0 (1,2)	2,73 [0,17; 5,29]; 0,037 Hedges' g: 0,34 [0,02; 0,65] ^d
BVMT-R ^g							
Total Recall ⁱ	113	20,3 (8,9)	-0,7 (0,7)	56	18,2 (7,9)	-0,2 (1,0)	-0,52 [-2,55; 1,52]; 0,616
Delayed Recall ⁱ	113	7,9 (3,3)	-0,5 (0,3)	56	7,2 (3,3)	0,4 (0,4)	-0,85 [-1,75; 0,05]; 0,064
Sehvermögen (LCVA) ^g	110	0,39 (0,26)	0,00 (0,03)	55	0,39 (0,26)	-0,01 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09]; 0,632
Gehfähigkeit (MSWS-12) ^h	118	70,06 (24,52)	4,46 (2,32)	57	68,25 (23,57)	4,72 (3,08)	-0,26 [-6,89; 6,36]; 0,938
physische Funktion (MSIS-29) ^h	117	52,15 (21,74)	1,53 (2,28)	56	53,61 (23,26)	0,41 (3,00)	1,12 [-5,22; 7,46]; 0,727
psychische Funktion (MSIS-29) ^h	117	34,73 (21,90)	3,33 (2,39)	55	41,68 (24,26)	1,35 (3,21)	1,98 [-4,77; 8,73]; 0,563
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	117	58,8 (19,0)	-2,2 (1,7)	58	56,5 (20,2)	-0,2 (2,5)	-2,02 [-7,93; 3,89]; 0,501

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben
------------------------------------	------------------------

Nebenwirkungen

Endpunkt	Siponimod + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	keine bewertbaren Daten				
SUEs					
Abbruch wegen UEs					
Infektionen					
Bradykardie					

- ^a Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Land und EDSS zu Studienbeginn.
- ^b Adjustierte jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Rate Ratio mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn; Zeit, die ein Patient in der Studie war (logarithmierte Zeit in Jahren) als Offset.
- ^c Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Land sowie EDSS und Anzahl T1-Läsionen zu Studienbeginn.
- ^d Berechnung des IQWiG.
- ^e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^f MMRM mit den Termen für Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, sowie dem Interaktionsterm für Behandlung und Visite; bei den Endpunkten kognitive Funktion, Sehvermögen, Gehfähigkeit sowie physische und psychische Funktion mit zusätzlichem Term für Land.
- ^g Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.
- ^h Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.
- ⁱ Total Recall: Zusammengefasstes Ergebnis von 3 aufeinanderfolgenden Lerntests, in denen Patienten dasselbe Blatt Papier mit einer geometrischen Form für 10 Sekunden gezeigt wurde. Die Patienten sollten so akkurat wie möglich die Form nachzeichnen und wo sie auf dem Papier lokalisiert war. Delayed Recall: Nach 25 Minuten gab es einen Recall.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; 9 HPT: 9-Hole Peg Test; HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LCVA: Low Contrast Visual Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS 29: Multiple Sclerosis Impact Scale 29; MSWS 12: Multiple Sclerosis Walking Scale 12; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl an Patienten mit (mindestens 1) Ereignis (bezogen auf die Ereigniszeitanalyse) bzw. Anzahl Krankheitsschübe (bezogen auf die jährliche Schubrate); n. e. = nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	n.b.	Die vorgelegten Daten sind nicht bewertbar.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

ca. 7.900 bis 17.300 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

ca. 5.300 bis 11.600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mayzent® (Wirkstoff: Siponimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Siponimod ist von einer Fachärztin / einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin / einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen. Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp darf Siponimod nicht angewendet werden. Bei diesen Patienten führt die Anwendung von Siponimod zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffes. Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg einmal täglich. Bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Siponimod 2 mg.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten, die beabsichtigen, Mayzent® zu verschreiben, ein aktualisiertes Schulungspaket für Ärzte zur Verfügung zu stellen. Dieses muss eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, eine Checkliste für Ärzte, einen Leitfaden für Patienten / Betreuer sowie eine Schwangerschaftserinnerungskarte für Frauen im gebärfähigen Alter beinhalten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Siponimod	27.327,51 € - 28.066,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	82,00 €
Gesamt:	27.409,51 € - 28.148,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	21.844,91 €
Interferon beta-1b	15.825,59 €
Ocrelizumab	24.601,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	142,34 €
Gesamt:	24.744,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ocrelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	2	142 €

- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Siponimod	27.327,51 € - 28.066,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	82,00 €
Gesamt:	27.409,51 € - 28.148,94 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken