

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V:

Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) in der Fassung des Beschlusses vom 2. Dezember 2021 (BAnz AT 29.12.2021 B4) wie folgt geändert:**

1. Vor Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ werden die Wörter „Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):“ durch die Wörter „Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):“ ersetzt.
2. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:
 - a) In dem Abschnitt vor der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:“ werden Buchstabe b) folgende Buchstaben a1) und a2) vorangestellt:

„a1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist; EDSS-Score $\leq 3,5$

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

a2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist; EDSS-Score $> 3,5$

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

b) In dem Abschnitt nach der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:“ wird Buchstabe b) folgender Buchstabe a) vorangestellt:

„a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

a1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist; EDSS-Score $\leq 3,5$

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der Verschlechterung gegenüber Studienbeginn im körperlichen Summenscore des SF-36v2.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UE; im Detail Nachteil im spezifischen UE Bradykardie, Vorteil im spezifischen UE Alopezie.
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 verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

a2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist; EDSS-Score > 3,5]

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	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UE; im Detail Nachteil im spezifischen UE Bradykardie, Vorteil im spezifischen UE Alopezie.
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 verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie OPTIMUM: Ponesimod vs. Teriflunomid, vergleichende Studiendauer über 108 Wochen

Mortalität

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität ^b					
	565	0 (0)	566	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,16]; 0,212

Morbidität

Endpunkt	Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	n _E	jährliche Schubrate [95 %-KI] ^c	N	n _E	jährliche Schubrate [95 %-KI] ^c	
<i>bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)^d</i>							
jährliche Schubrate							
	567	242	0,20 [0,17; 0,23]	566	344	0,29 [0,25; 0,33]	0,69 [0,57; 0,85]; < 0,001
EDSS-Score zu Studienbeginn ^e							
≤ 3,5	472	157 ^f	0,16 [0,13; 0,19]	474	268 ^f	0,27 [0,23; 0,32]	0,59 [0,47; 0,74]; < 0,001
> 3,5	95	85 ^f	0,47 [0,36; 0,60]	92	76 ^f	0,41 [0,32; 0,54]	1,13 [0,78; 1,64]; 0,525
Gesamt						Interaktion:	0,009

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Erwachsene mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Erwachsene mit Ereignis n (%)</i>	
<i>bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)^d</i>					
Zeit bis zum 1. bestätigten Schub bis Studienende <i>(ergänzend dargestellt)</i>	567	<i>n. e.</i> 166 (29,3)	566	<i>n. e.</i> 223 (39,4)	0,75 [0,61; 0,92]; 0,005
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^h	567	<i>n. e.</i> 46 (8,1)	566	<i>n. e.</i> 56 (9,9)	0,84 [0,57; 1,24]; 0,373

Endpunkt	Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 108 MW (SE) ^j	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 108 MW (SE) ^j	
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^k	471	0,00 (0,72)	0,03 (0,02)	470	0,00 (0,73)	-0,04 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12]; 0,006 Hedges'g: 0,18 [0,05; 0,31]
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten]) ^k	472	48,14 (10,57)	1,51 (0,27)	472	48,16 (10,83)	0,90 (0,27)	0,61 [-0,13; 1,35]
Koordination (9-HPT [Sekunden]) ^l	474	23,59 (13,11)	-0,15 (0,14)	473	22,90 (6,60)	0,79 (0,14)	-0,94 [-1,34; -0,55]
Gehfähigkeit (T25-WT [Sekunden]) ^l	473	5,86 (2,85)	0,35 (0,11)	471	5,87 (2,95)	0,25 (0,11)	0,10 [-0,21; 0,40]
Fatigue							
PGI-S ^{l,m}	520 ⁿ	3,20 (2,38)	0,33 (0,09)	519 ⁿ	3,25 (2,32)	0,49 (0,09)	-0,15 [-0,35; 0,05]; 0,131

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS) ^{o,p}					
Verbesserung ^q	567	58 (10,2)	566	66 (11,7)	0,88 [0,63; 1,22]; 0,533
Verschlechterung ^r	567	65 (11,5)	566	103 (18,2)	0,63 [0,47; 0,84]; 0,001
EDSS-Score zu Studienbeginn ^e					
≤ 3,5	472	48 (10,2)	474	89 (18,8)	0,54 [0,39; 0,75]; < 0,001
> 3,5	95	17 (17,9)	92	14 (15,2)	1,18 [0,62; 2,25]; 0,682
Gesamt			Interaktion:		0,021
SF-36v2, psychischer Summenscore (MCS) ^{o,p}					
Verbesserung ^q	567	116 (20,5)	566	122 (21,6)	0,95 [0,76; 1,19]; 0,683
Verschlechterung ^r	567	132 (23,3)	566	133 (23,5)	0,99 [0,80; 1,22]; 0,957

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
UEs (<i>ergänzend dargestellt</i>)	565	502 (88,8)	566	499 (88,2)	-
SUEs	565	49 (8,7)	566	46 (8,1)	1,07 [0,73; 1,57]; 0,821
Abbruch wegen UEs	565	49 (8,7)	566	34 (6,0)	1,44 [0,95; 2,20]; 0,097
Bradykardie (PT, UEs)	565	4 (0,7)	566	0 (0,0)	^{s,t} 0,046
Infektionen und parasitäre	565	7 (1,2)	566	4 (0,7)	1,75 [0,52; 5,96] ^s ; 0,530

Erkrankungen (SOC, SUEs)					
Alopezie (PT, UEs)	565	18 (3,2)	566	72 (12,7)	0,25 [0,15; 0,41]; < 0,001

^a Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).

^b Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.

^c Jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable.

^d Definiert als ein Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann $\geq 1,0$ Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von $\geq 1,0$ Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von $\geq 2,0$ Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt.

^e EDSS-Scores zu Studienbeginn wie im eCRF erfasst.

^f Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen; in Modul 4 A sind für die Subgruppe EDSS $\leq 3,5$ 45 vs. 84 Schübe angegeben, für die Subgruppe EDSS $> 3,5$ 28 vs. 22 Schübe.

^g HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell vermutlich stratifiziert nach EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2). Letztere Stratifizierungsvariable war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.

^h Definiert als ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $\geq 5,5$ zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen.

ⁱ Anzahl der Erwachsenen für die anhand von Angaben in den Studienunterlagen zu Woche 108 Ergebnisse vorlagen. Ob in die Berechnung der Effektschätzung auch frühere Messzeitpunkte eingegangen sind, ist unklar. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^j MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenunterschied): MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung \times Visite und Ausgangswert \times Visite als feste Effekte; sowie Ausgangswert, EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2) als Kovariaten; Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1 , ≥ 2) als Kovariate in die Berechnung einging; diese war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt Schweregrad der Behinderung nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.

^k Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.

^l Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.

^m Mittlere Änderung über den gesamten Studienverlauf.

ⁿ Anzahl der Erwachsenen mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Folgewert.

^o Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.

^p Ca. 10 % fehlende Werte zu Studienbeginn; diese werden vermutlich als Erwachsene ohne Ereignis gezählt; genaue Angaben hierzu, auch zum Umgang mit fehlenden Werten im Studienverlauf, liegen im Dossier des pU nicht vor.

^q Die klinisch relevante Verbesserung ist definiert als Zunahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).

^r Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).

^s Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

^t Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.

9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n_E: Anzahl Ereignisse; n. e.: nicht erreicht; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

“.

3. In Nummer 2 „Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird Buchstabe b) folgender Buchstabe a) vorangestellt:

„a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

ca. 186 000 – 200 000 Patientinnen und Patienten“.

4. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden die Wörter „(letzter Zugriff: 10. August 2021)“ durch die Wörter „(letzter Zugriff: 21. Februar 2022)“ ersetzt.

5. In Nummer 4 „Therapiekosten“ wird nach der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ Buchstabe b) folgender Buchstabe a) vorangestellt:

„a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ponesimod	22 998,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	20 326,95 €
Interferon beta-1b	16 875,25 €
Glatirameracetat	11 293,73 €
Dimethylfumarat	11 267,59 €
Teriflunomid	13 118,23 €
Ocrelizumab	25 238,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	143,80 €
Gesamt:	25 382,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

“.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken