

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Siponimod (Mayzent®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
	2.4 Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Siponimod ist der 15. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 4. Februar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Siponimod nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Siponimod (Mayzent®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben:
 - Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab

- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe:
 - Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose sind grundsätzlich folgende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen zugelassen: Azathioprin, Cladribin, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantron sowie Ocrelizumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
 - Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
 - Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
 - Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
 - Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
 - Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
 - Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
 - Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Siponimod ist zugelassen zur Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Es wird auf Basis des Anwendungsgebietes und des durch die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel vorgeschriebenen sowie in den Leitlinien empfohlenen Therapiealgorithmus eine Unterscheidung hinsichtlich der SPMS mit und ohne aufgesetzte Schübe vorgenommen.

Glucocorticoide stellen die Therapie der ersten Wahl bei einem akuten Schub dar, werden jedoch für die Schubprophylaxe nicht empfohlen und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie für keine der Patientenpopulationen in Frage.

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

Für diese Patientengruppe stehen gemäß Zulassung folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Azathioprin, Cladribin, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantron sowie Ocrelizumab.

Zur Behandlung der SPMS mit aufgesetzten Schüben bei Erwachsenen stehen neben neueren Wirkstoffen die im klinischen Alltag bewährten Interferone beta-1a und beta-1b zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das Fertigarzneimittel Avonex® (Interferon beta-1a) als einziges Beta-Interferon nicht für die SPMS zugelassen.

Für die neueren Wirkstoffe Cladribin und Ocrelizumab liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor.

Für den Wirkstoff Cladribin konnte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet werden, so dass Cladribin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Seit 2018 steht mit dem Wirkstoff Ocrelizumab ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde für Ocrelizumab bei Patienten mit RMS (RRMS oder SPMS mit aufgesetzten Schüben), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, auf Basis von zwei direktvergleichenden Studien ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a festgestellt. Zum Einsatz von Ocrelizumab bei SPMS mit aufgesetzten Schüben finden sich neben den Ergebnissen der Nutzenbewertung auch Empfehlungen aus der Evidenz, so dass Ocrelizumab auch als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation angezeigt. Azathioprin ist bei schubförmiger Multipler Sklerose angezeigt, wenn eine immunmodulatorische Therapie und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen. Azathioprin und Mitoxantron kommen aufgrund des Anwendungsgebietes, der Evidenz und des therapeutischen Stellenwertes als Reservepräparate in der Behandlung der schubförmigen SPMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der Gesamtbetrachtung werden unter Berücksichtigung der Evidenzlage und der Ergebnisse der Nutzenbewertung für Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose und aufgesetzten Schüben die Wirkstoffe Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Ocrelizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

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

Für die Therapiesituation der SPMS ohne aufgesetzte Schübe sind keine Arzneimittel zugelassen. Daher wird für die SPMS ohne aufgesetzte Schübe Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im deutschen Versorgungskontext umfasst Best-Supportive-Care bei Patienten mit körperlichen Einschränkungen in der Regel auch nicht-medikamentöse Therapien wie z.B. Physiotherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Siponimod wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber BSC zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne aufgesetzte Schübe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EXPAND vor.

Die Studie EXPAND ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit SPMS im Alter von 18 bis 60 Jahren mit einem Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von 3,0 bis einschließlich 6,5 eingeschlossen. Die Patienten mussten in ihrer Krankheitsgeschichte eine vorangegangene Diagnose einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) aufweisen. Das Vorliegen einer SPMS war definiert anhand einer Behinderungsprogression über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Des Weiteren musste eine dokumentierte Progression im EDSS über einen Zeitraum von 2 Jahren vor Studienbeginn vorliegen (≥ 1 Punkt bei EDSS $< 6,0$ zu Studienbeginn, $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS $\geq 6,0$ zu Studienbeginn) und die Patienten durften keinen Schub oder keine Kortikosteroidbehandlung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung gehabt haben.

Zum Zeitpunkt des Screenings wurde von jedem Patienten der Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)-Genotyp bestimmt. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Siponimod waren Patienten, die einen CYP2C9*3*3-Genotyp aufwiesen, von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, da es bei diesen Patienten zu einer verlangsamten Metabolisierung von Siponimod kommt.

Insgesamt wurden 1.651 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Siponimod (N = 1.105) oder Placebo (N = 546) randomisiert zugeteilt. Zusätzlich haben alle Patienten supportive Therapien im Sinne von Best-Supportive-Care erhalten. Im Studienprotokoll finden sich zwar keine konkreten Vorgaben zur Anwendung der supportiven Therapien, es sollten jedoch alle begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien (z.B. Physiotherapie) dokumentiert werden.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 29. April 2016 war die randomisierte Studienphase beendet. Das Ende der randomisierten Studienphase sollte ca. 3 Jahre nach der Randomisierung des ersten Patienten erfolgen. Somit ergeben sich patientenindividuell unterschiedliche Beobachtungszeiten, wobei für den Großteil der Patienten das Studienende mehr als 1 Jahr nach Randomisierung erfolgte. Im Anschluss an die randomisierte Studienphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patienten unverblindet Siponimod erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (erhoben anhand der EDSS). Sekundäre Endpunkte umfassen u. a. die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, Krankheitsschübe und die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs). Gemäß Studienprotokoll konnten Patienten mit Behinderungsprogression im Verlauf der Studie, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, die verblindete Behandlung entweder fortführen oder diese abbrechen und bei fortbestehender Verblindung über die bereits erhaltene Medikation eine Therapie mit Siponimod oder eine andere MS-Therapie beginnen. Alle Endpunkte der Studie sollten unabhängig davon, ob der Patient die verblindete Studienmedikation erhält oder nach Abbruch auf eine andere MS-Therapie oder Siponimod-Behandlung wechselte, bis zum Ende der randomisierten Studienphase beobachtet werden.

Relevante Patientenpopulation: aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe

In die Studie EXPAND wurden Patienten mit SPMS unabhängig davon, ob sie eine Krankheitsaktivität aufweisen, eingeschlossen. Gemäß der Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Siponimod allerdings nur die Behandlung von erwachsenen Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Eine nachgewiesene Krankheitsaktivität durch Bildgebung ist definiert als Kontrastmittel-anreichernde T1-Läsionen oder als aktive (neue oder sich neu vergrößernde) T2-Läsionen. Des Weiteren umfasst Patientenpopulation b) ausschließlich Patienten mit SPMS ohne aufgesetzte Schübe.

Um aus der Studie EXPAND die relevante Teilpopulation (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) zu selektieren, definiert der pharmazeutische Unternehmer folgende Selektionskriterien: Kein klinischer Schub in den 2 Jahren vor Studieneinschluss, aber nachgewiesene Krankheitsaktivität in der Bildgebung (Magnetresonanztomografie) in Form von Kontrastmittel-(Gadolinium) anreichernden T1-Läsionen.

Damit umfasst die relevante Teilpopulation für Patientenpopulation b) 128 (11,6 %) Patienten im Siponimod + BSC-Arm und 61 (11,2 %) Patienten im Placebo + BSC-Arm der Gesamtpopulation der Studie EXPAND. Von diesen insgesamt 189 Patienten hatten ca. 75 % vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten.

Die direkt-vergleichende Beobachtungsdauer betrug für die relevante Teilpopulation im Median 1,8 Jahre (Siponimod + BSC) bzw. 1,7 Jahre (Placebo + BSC). Der Anteil der Patienten, die mehr als 1 Jahr beobachtet wurden, liegt bei 87 %. Weniger als die Hälfte der Patienten wurde hingegen mindestens 2 Jahre beobachtet. Langzeitdaten liegen entsprechend nicht vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation ist ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch aufgrund der geringen Ereignisanteile (in beiden Behandlungsarmen verstarb jeweils 1 Person) auszuschließen.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) werden die Auswertungen zur Bestätigung über einen Zeitraum von 6 Monaten herangezogen. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. Als Bestätigung wurde in der Studie EXPAND ein Anstieg im EDSS-Wert um $\geq 0,5$ Punkte oder Veränderung um 1 Punkt auf zwei verschiedenen funktionellen Systemen oder um 2 Punkte auf einem funktionellen System (außer Darm / Blase oder zerebrales funktionelles System) gewertet. In der jährlichen Schubrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zum Vorteil von Siponimod + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung über die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod + BSC.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (erfasst über den MSFC-z-Score) zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch jeweils in den Einzelergebnissen zum Timed 25-Foot Walk (T25-FW), des 9 Hole Peg-Tests (9-HPT) sowie des Paced Auditory Serial Addition-Tests (PASAT) wider.

Kognitive Funktion (SDMT und BVMT-R)

Der Endpunkt kognitive Funktion wurde anhand des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und des Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) erhoben.

Für den SDMT zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Siponimod. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Für den BVMT-R zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Sehvermögen (LCVA)

Für den Endpunkt Sehvermögen, erhoben mittels LCVA, zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gehfähigkeit (MSWS-12)

Für den Endpunkt Gehfähigkeit, erhoben anhand des MSWS-12, zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Physische Funktion und psychische Funktion (jeweils MSIS-29)

Für den Endpunkt physische Funktion (MSIS 29, Skalen zur physischen Funktion) sowie für den Endpunkt psychische Funktion (MSIS 29, Skalen zur psychischen Funktion) zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ 5D, zeigt sich zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie EXPAND sollten die Endpunkte zu Nebenwirkungen bis zum Studienende erfasst werden, unabhängig davon, ob die Patienten sich nach Abbruch der verblindeten Behandlung für eine Behandlung mit Siponimod oder eine andere MS-Therapie entschieden. In der Nutzenbewertung wurde seitens des IQWiG kritisiert, dass für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen für den Zeitraum der verblindeten Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation vorgelegt wurden und keine Auswertungen über den gesamten Studienzeitraum.

Des Weiteren wurden bei den vorgelegten Analysen zu den UEs neben eindeutig der Erkrankung zuzuordnenden Ereignissen (wie z.B. das „Multiple Sklerose Rezidiv“) auch solche Ereignisse herausgerechnet, die sowohl Symptomatik als auch Nebenwirkung sein könnten (z.B. „Abdominalschmerz“ und „Schmerz“). Gemäß Studienprotokoll der EXPAND-Studie war nur festgelegt, dass Schübe und Behinderungsprogression nicht regelhaft als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) erfasst werden sollten. Wenn darüber hinaus für das Dossier UEs nicht in die Safety-Auswertung eingehen, muss hierfür eine klinisch plausible Begründung unter Bezug auf typische Symptome der Grunderkrankung dargelegt werden. Dies ist im vorliegenden Fall jedoch nicht erfolgt. Somit besteht die Möglichkeit, dass ein relevanter Anteil von unerwünschten Ereignissen nicht in die Auswertung zu den UEs eingegangen ist.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Patientenpopulation wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung kritisiert Auswertungen zu den UEs nachgereicht, in denen der gesamte Studienzeitraum berücksichtigt wurde. Es liegen weiterhin keine Informationen darüber vor, wie mit Ereignissen umgegangen wurde, die sowohl Symptomatik als auch Nebenwirkung sein könnten, und es wurde auch keine Auswertung vorgelegt, in der diese Ereignisse nicht herausgerechnet wurden. Deshalb sind die vorgelegten Auswertungen zu den UEs aufgrund der resultierenden Unsicherheit, ob alle Safety-Ereignisse in die Auswertung eingingen, nicht ausreichend sicher bewertbar.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie EXPAND zugrunde, in der Siponimod + BSC gegenüber Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose untersucht wurde. In die Studie wurden Patienten mit SPMS unabhängig davon eingeschlossen, ob sie eine Krankheitsaktivität aufwiesen. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Siponimod umfasst jedoch nur SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität, welche durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität nachgewiesen ist. Patientenpopulation b) umfasst darüber hinaus nur Patienten mit SPMS und aktiver Erkrankung, die keine aufgesetzten Schübe aufweisen. Retrospektiv wurden demzufolge jene Patienten der Patientenpopulation b) zugeordnet, die 2 Jahre vor Studieneinschluss keinen klinischen Schub, jedoch eine nachgewiesene Krankheitsaktivität in der Bildgebung (Magnetresonanztomografie) in Form von Kontrastmittel-(Gadolinium) anreichernden T1-Läsionen hatten. Diese Patienten stellen eine kleine Teilpopulation der EXPAND-Studie dar. In die Auswertung der Patientenpopulation b) gingen somit nur 11,6 % der Patienten des Interventionsarms (128 Patienten) und 11,2 % der Patienten des Vergleichsarm ein (61 Patienten).

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten zur Behinderungsprogression sowie zur Schwere der Behinderung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Endpunkten kognitive Funktion, Sehvermögen, Gehfähigkeit, der physischen und psychischen Funktion sowie dem Gesundheitszustand wider, in denen ebenfalls kein relevanter Vorteil für Siponimod festgestellt werden konnte. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod zeigt sich hingegen im Endpunkt der bestätigten Krankheitsschübe.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten erhoben.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen hat der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Patientenpopulation keine bewertbaren Daten vorgelegt, sodass das Nebenwirkungsprofil von Siponimod im Vergleich zu BSC nicht bewertet werden kann.

Im Vordergrund der sekundär progredienten Multiplen Sklerose steht der progrediente Krankheitsverlauf, der insbesondere in der Behinderungsprogression zum Ausdruck kommt. Das primäre Therapieziel bei der SPMS besteht daher darin, den Krankheitsprogress aufzuhalten. Gerade im Endpunkt der Behinderungsprogression konnte für Siponimod jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden.

Aufgrund der klinischen Ausprägung der SPMS steht die Schubprävention bei der Behandlung der SPMS in der Regel nicht im Vordergrund. Dies erkennt man auch daran, dass die in die Auswertung eingegangenen Patienten seit mindestens 2 Jahren vor Studienbeginn keine Schübe hatten und im Laufe der Studie nur bei wenigen Patienten (ca. 13 %) überhaupt Krankheitsschübe aufgetreten sind. Schübe können zwar auch im Krankheitsstadium der SPMS weiter auftreten und sind mit Einschränkungen für die Patienten verbunden, jedoch tragen diese nicht maßgeblich zum langfristigen Krankheitsprogress bei. Dieser Sachverhalt geht auch aus den Ergebnissen der Teilpopulation der EXPAND-Studie hervor, denn der Vorteil zugunsten von Siponimod in der Reduktion der jährlichen Schubrate spiegelt sich nicht in der Behinderungsprogression oder der Schwere der Behinderung wider.

Darüber hinaus stellt die Vortherapie der SPMS-Patienten eine mögliche Unsicherheit hinsichtlich des potentiellen Effekts von Siponimod auf die Reduktion der Schubrate dar. Von den insgesamt 189 Patienten, die in die Auswertung der Patientenpopulation b) eingegangen sind, hatten ca. 75 % vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten. Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal zeigen, dass die in der Studie

EXPAND beobachteten Krankheitsschübe fast ausschließlich bei den Patienten auftraten, die vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten hatten (DMT-Vorbehandlung). Dies kann darauf hindeuten, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren.

Ergänzend hat der pharmazeutische Unternehmer daher im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Subgruppenanalysen zum Merkmal Absetzen der DMT-Vorbehandlung (> 12 Monate vs. ≤ 12 Monate vor Studienbeginn) zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe vorgelegt. Diese Analysen zeigen, dass der relative Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub im Studienverlauf in der Gruppe der Patienten, die ≤ 12 Monate vor Studienbeginn keine krankheitsmodifizierende MS-Therapie erhalten hatten, mit ca. 18 % fast doppelt so groß ist wie der relative Anteil von ca. 10 % in der Gruppe der Patienten, die seit mehr als 12 Monaten vor Studienbeginn keine krankheitsmodifizierende MS-Therapie erhalten hatten. Die nachgereichten Subgruppenanalysen unterstützen demzufolge die Annahme, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe insbesondere solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren.

Insgesamt konnte somit für das primäre Therapieziel der SPMS im Endpunkt der bestätigten Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod gezeigt werden. Der potentielle Effekt von Siponimod auf die Reduktion der Schubrate kann aufgrund der unzureichenden Angaben hinsichtlich des Einflusses der vorangegangenen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien auf die im Studienverlauf aufgetretenen Krankheitsschübe nicht abschließend bewertet werden. Zudem liegen keine bewertbaren Daten zum Nebenwirkungsprofil von Siponimod vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Siponimod im Vergleich zu BSC daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Mayzent® mit dem Wirkstoff Siponimod.

Siponimod ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

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

Zu Patientengruppe a):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EXPAND vor, in der Siponimod + BSC gegenüber Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose untersucht wurde. In die Studie wurden Patienten mit SPMS unabhängig davon eingeschlossen, ob sie eine Krankheitsaktivität oder aufgesetzte Schübe aufwiesen. In die Auswertung der Patientenpopulation b) gingen somit nur 11,6 % der Patienten des Interventionsarms (128 Patienten) und 11,2 % der Patienten des Vergleichsarm ein (61 Patienten). Ca. 75 % der Patienten dieser Teilpopulation haben vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten zur Behinderungsprogression sowie zur Schwere der Behinderung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Endpunkten kognitive Funktion, Sehvermögen, Gehfähigkeit, der physischen und psychischen Funktion sowie dem Gesundheitszustand wider, in denen ebenfalls kein relevanter Vorteil für Siponimod festgestellt werden konnte.

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod zeigt sich hingegen im Endpunkt der bestätigten Krankheitsschübe.

Während für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Daten erhoben wurden, wurden für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen keine bewertbaren Daten vorgelegt.

Insgesamt konnte somit für das primäre Therapieziel der SPMS im Endpunkt der bestätigten Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod gezeigt werden. Der potentielle Effekt von Siponimod auf die Reduktion der Schubrate kann aufgrund unzureichender Angaben hinsichtlich des Einflusses der vorangegangenen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien auf die im Studienverlauf aufgetretenen Krankheitsschübe nicht abschließend bewertet werden. Zudem liegen keine bewertbaren Daten zum Nebenwirkungsprofil von Siponimod vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Siponimod gegenüber BSC nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheiten versehen, welche insbesondere auf der unsicheren Anteilsbestimmung für die SPMS, die Krankheitsaktivität und die Schubaktivität beruhen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen / Patient / Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp darf Siponimod laut Fachinformation nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg einmal täglich (vier Tabletten zu 0,25 mg). Bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Siponimod 2 mg einmal täglich.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Siponimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Interferon beta-1a ²	kontinuierlich, 3 x in 7 Tagen	156,4	1	156,4
Interferon beta-1b	kontinuierlich, 1 x alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Ocrelizumab	1 x alle 6 Monate	2	1	2
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

² Zur Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit aufgesetzten Schüben ist ausschließlich das Fertigarzneimittel Rebif® (Interferon beta-1a) zugelassen.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Siponimod	1 mg	1 mg	4 x 0,25 mg	365	1.460 x 0,25 mg
	2 mg	2 mg	1 x 2 mg		365 x 2 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Interferon beta-1a ²	44 µg	44 µg	1 x 44 µg	156,4	156,4 x 44 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Ocrelizumab	600 mg	600 mg	2 x 300 mg	2	4 x 300 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Siponimod 0,25 mg	84 FTA	1.713,71 €	1,77 €	97,13 €	1614,81 €
Siponimod 2 mg	98 FTA	7.792,27 €	1,77 €	453,25 €	7.337,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Interferon beta-1a ²	36 FER	5.535,11 €	1,77 €	505,10 €	5.028,24 €
Interferon beta-1b	45 PLI	4.107,43 €	1,77 €	203,46 €	3.902,20 €
Ocrelizumab	2 IFK	12.302,64 €	1,77 €	0,00 €	12.300,87 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FER = Fertigspritze; FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Siponimod fallen regelhaft Kosten für einen Gentest zur Bestimmung des individuellen CYP2C9 Metabolisierungsstatus an. Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um ihren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen. Patienten, die homozygot für CYP2C9*3 sind (CYP2C9*3*3-Genotyp: ungefähr 0,3 bis 0,4 % der Bevölkerung), dürfen nicht mit Siponimod behandelt werden. Bei diesen Patienten führt die Anwendung von Siponimod zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffs. Um eine erhöhte Exposition mit Siponimod zu vermeiden, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3-Genotyp (1,4 bis 1,7 % der Bevölkerung) oder einem CYP2C9*1*3-Genotyp (9 bis 12 % der Bevölkerung) 1 mg täglich.

Für Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an. Für die Diagnostik sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich³. Eine

³ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen müssen laut Fachinformation folgende Prämedikationen erfolgen: 100 mg intravenöses Methylprednisolon ca. 30 Minuten sowie ein Antihistaminikum ca. 30 - 60 Minuten vor jeder Ocrelizumab-Infusion. In der Fachinformation wird zur Prämedikation mit einem Antihistaminikum keine weitere konkretisierende Angabe gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Siponimod	Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C9-Metabolisierungsstatus (GOP 32866)	1	82,00 €	82,00 €
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ocrelizumab	100 mg Methylprednisolon i.v.	2	17,97 € ⁴	35,94 €
Ocrelizumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ³	1	89,50 €	89,50 €

⁴ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive Opinion am 20. November 2019 fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend angepasst.

Am 4. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Siponimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Februar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Siponimod beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt.

Mit Schreiben vom 23. Juni 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Juli 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Juni 2020 22. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken