

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine vorläufige Aussetzung der Beschlussfassung zur
Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu
Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 2. Dezember 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zweckmäßige Vergleichstherapie	2
2.2	Aussetzung der Beschlussfassung	6
3.	Bürokratiekostenermittlung	7
4.	Verfahrensablauf	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

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 Ponesimod ist der 15. Juni 2021. 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 14. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 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.

2.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) wird wie folgt bestimmt:

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.

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

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.
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 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) bei Erwachsenen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Peginterferon beta-1a, Siponimod und Teriflunomid.

Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) unterschieden werden. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet sind somit auch jene Arzneimittel zu berücksichtigen, die nur für eine der beiden Unterformen zugelassen sind.

Des Weiteren unterscheiden sich die Formulierungen der Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe zum Teil hinsichtlich einer erforderlichen Vorbehandlung und der Krankheitsaktivität.

- 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)
 - Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
 - Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021

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.

Ponesimod ist zugelassen für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose und aktiver Erkrankung. Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) unterschieden werden. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird jedoch nicht explizit auf diese beiden Unterformen abgestellt. Eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einer der beiden Verlaufsformen ist vor dem Hintergrund fehlender eindeutiger Kriterien und Patientencharakteristika und einem fließenden Übergang von der RRMS zur rSPMS erschwert und in der Regel nur post-hoc möglich. Aufgrund dessen wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für die Unterformen RRMS und rSPMS bestimmt. Vielmehr ist bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen.

In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen.

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

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 RMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Für Patientengruppe a) stehen gemäß Zulassung und unter Berücksichtigung des zuvor Erläuterten folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Cladribin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Peginterferon beta-1a, Siponimod sowie Teriflunomid.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen. Für den Wirkstoff

Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswegen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m., Plegridy® [pegyliertes Interferon beta-1a] s.c. / i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich eines Applikationsweges zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (INF-β 1a, s.c.) und Avonex® (INF-β 1a, i.m.) wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in dem Ausmaß einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zugunsten eines der Präparate nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von pegyliertem Interferon-beta ist bislang ausschließlich gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten gegenüber nicht-pegyliertem Interferon oder Wirksamkeitsdaten bei einem Wechsel von nicht-pegyliertem Interferon liegen gemäß Fachinformation nicht vor. Somit liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils eines Fertigarzneimittels vor.

Für die Wirkstoffe Cladribin, Dimethylfumarat und Teriflunomid liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat) ist für keinen dieser Wirkstoffe belegt.

Mit Ocrelizumab und Ozanimod stehen zwei weitere Wirkstoffe zur Behandlung Erwachsener mit schubförmiger bzw. schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde für beide Wirkstoffe bei Erwachsenen, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, jeweils ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a festgestellt. Der Wirkstoff Ozanimod steht jedoch erst seit kurzem als Therapieoption zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zur Verfügung, sodass der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Der Wirkstoff Siponimod ist ausschließlich zur Behandlung Erwachsener mit sekundär progredienter Multipler Sklerose zugelassen. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet würde Siponimod daher gemäß Zulassung nur für Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose und aufgesetzten Schüben (rSPMS) in Frage kommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte jedoch für diese Patientenpopulation kein Zusatznutzen für Siponimod gegenüber den Interferonen oder Ocrelizumab festgestellt werden, sodass Siponimod auch für diesen eingeschränkten Patientenkreis nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption gesehen wird.

Ofatimumab erhielt im März 2021 die Zulassung in der Indikation schubförmige Multiple Sklerose und ist erst seit September 2021 auf dem deutschen Markt verfügbar. Somit lassen sich zum derzeitigen Zeitpunkt keine Aussagen zum therapeutischen Stellenwert dieses Wirkstoffes in der Versorgung treffen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat empfohlen.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.

In der Gesamtbetrachtung werden unter Berücksichtigung der Evidenzlage und der Ergebnisse der Nutzenbewertung für Erwachsene, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Teriflunomid und Ocrelizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Die Zulassung und Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

2.2 Aussetzung der Beschlussfassung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod in der Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie OPTIMUM vor, in der Erwachsene mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurden. In dieser RCT wurde Ponesimod gegenüber Teriflunomid verglichen. Zum Zeitpunkt der Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung war der Wirkstoff Teriflunomid noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die am 15. September 2021 veröffentlichte Nutzenbewertung ist für die Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V daher ungeeignet, da sie sich mit der Fragestellung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auseinandergesetzt hat.

Nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das IQWiG daher gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Absatz 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 18 VerfO beauftragt, auf der Grundlage des am 14. Juni 2021 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingegangenen Dossiers für die Patientenpopulation a) eine neue Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V durchzuführen. Gegenstand der Bewertung soll die Studie

OPTIMUM sein, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurde.

Da bis zur Vorlage der neuen Nutzenbewertung nach § 35 Absatz 2 Satz 1 SGB V eine Entschließung des G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V mangels Vorliegens aller Sachentscheidungsvoraussetzungen nicht möglich ist, ist der Beschluss über die Nutzenbewertung von Ponesimod für die Patientenpopulation a) für einen Zeitraum von 6 Monaten vorläufig auszusetzen. Die mit Vorlage des Dossiers am 14. Juni 2021 für die Erstellung der Nutzenbewertung begonnene Dreimonatsfrist nach § 35a Absatz 2 Satz 3 SGB V sowie die daran anschließende Dreimonatsfrist nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für die Beschlussfassung des G-BA über die Nutzenbewertung sind durch die eingetretene Änderung der Sachentscheidungsvoraussetzungen unterbrochen. Innerhalb der sechsmonatigen Aussetzungsfrist ist die Nutzenbewertung und das anschließende Beschlussverfahren beim G-BA einschließlich eines Stellungnahmeverfahrens durchzuführen.

Die Nutzenbewertung des IQWiG soll dem G-BA zur Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA übermittelt werden.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 12. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ponesimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2021 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 Ponesimod beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

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 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Aussetzung der Beschlussfassung für Patientenpopulation a) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. November 2021 16. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Aussetzung der Beschlussfassung für Patientenpopulation a)

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken