

Tragende Gründe

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
Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 19. Mai 2022

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 Ponesimod (Ponvory) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

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 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.

Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 (BAnz AT 03.01.2022 B1) hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) geändert und das IQWiG beauftragt, eine erneute Nutzenbewertung für das Fertigarzneimittel Ponvory mit dem Wirkstoff Ponesimod für die Patientenpopulation a) nach § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V auf Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V bereits vorgelegten Dossiers durchzuführen. Mit demselben Beschluss hat der G-BA die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für die Patientenpopulation a) für einen Zeitraum von 6 Monaten vorläufig ausgesetzt.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 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 Ponesimod 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 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 Ponesimod 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 Ponesimod (Ponvory) gemäß Fachinformation

Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
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 schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) bei Erwachsenen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Peginterferon beta-1a, Ponesimod, 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 und 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren)
 - 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
- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 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.

Zu 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

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

Die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid sind in der Versorgung ebenfalls etabliert und werden in den Leitlinien gleichrangig zu den Interferonen und Glatirameracetat empfohlen. Es 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.

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.

Der Wirkstoff Ofatumumab erhielt im März 2021 die Zulassung in der Indikation schubförmige Multiple Sklerose und ist erst seit September 2021 auf dem deutschen Markt verfügbar. Der Wirkstoff Diroximelfumarat wurde im November 2021 zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen. Für beide Wirkstoffe lassen sich somit zum derzeitigen Zeitpunkt keine Aussagen zum therapeutischen Stellenwert in der Versorgung treffen.

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.

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 Ponesimod wie folgt bewertet:

- 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 $\leq 3,5$

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a (Patientenpopulation a1 und a2):

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie OPTIMUM vor, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit aktiver RMS und einem Score von 0 bis 5,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Eine aktive Erkrankung war definiert als das Auftreten von ≥ 1 Schub von Monat 12 bis Monat 1 oder ≥ 2 Schübe von Monat 24 bis Monat 1 oder ≥ 1 Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion in den letzten 6 Monaten, jeweils vor der ersten EDSS-Beurteilung.

Die Patientinnen und Patienten waren entweder nicht mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelt oder hatten vorher eine Behandlung mit Interferonen, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Natalizumab erhalten.

Insgesamt wurden in die Studie 1 133 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ponesimod (N = 567) oder Teriflunomid (N = 566) zugeteilt.

Die Behandlung mit Ponesimod und Teriflunomid erfolgte jeweils gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 108 Wochen. Nach Ende der verblindeten Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten in eine 1-armige Extensionsstudie zur Behandlung mit Ponesimod übergehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Schubrate. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevante Patientenpopulation

In die Studie OPTIMUM wurden sowohl nicht vorbehandelte als auch mit krankheitsmodifizierender Therapie (Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Dieses Patientenkollektiv ist nicht Gegenstand der zu bewertenden Patientenpopulation a). Da der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie mit 7 % gering ist, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Eine hochaktive Erkrankung kann jedoch mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch mit einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen, weshalb dieses Vorgehen im vorliegenden Fall mit potentiellen Unsicherheiten verbunden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch zusätzlich Analysen zur relevanten Teilpopulation der OPTIMUM-Studie vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientenpopulation a) einschließt (ca. 93 % der Gesamtpopulation). Da die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der

Gesamtpopulation sind, wird es als gerechtfertigt angesehen, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM durchzuführen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ vor. Während sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ (leichte Behinderung) weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod zeigt, lässt sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $> 3,5$ (stärkere Behinderung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC])

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung, erhoben anhand des MSFC-z-Score, Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen über den gesamten Studienverlauf sowie Auswertungen zu Woche 108 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Auswertungen zu Woche 108 herangezogen, die den Schweregrad der Behinderung zum Ende der Behandlung abbilden.

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung, erhoben anhand des MSFC-z-Score, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das 95 %-Konfidenzintervall von Hedges'g liegt jedoch nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20. Daraus lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Fatigue (Patient Global Impression of Severity [PGI-S])

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Fatigue, erhoben anhand des PGI-S, Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen über den gesamten Studienverlauf sowie Auswertungen zu Woche 108 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Auswertungen ausschließlich über den gesamten Studienverlauf herangezogen, da diese auch Schwankungen im Verlauf der Studie abbilden.

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben anhand des PGI-S, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie OPTIMUM anhand des SF-36v2 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu Responderanalysen sowohl bezogen auf eine Verbesserung als auch auf eine Verschlechterung gegenüber Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit aktiver RMS ist grundsätzlich sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf möglich. In der Studie OPTIMUM zeigte sich bei annähernd gleich vielen Patientinnen und Patienten eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung im Studienverlauf. Zudem erlauben die Werte zu Studienbeginn bei einem wesentlichen Teil der Studienpopulation eine Entwicklung in beide Richtungen. In der vorliegenden Datensituation werden daher beide Operationalisierungen berücksichtigt und die Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau interpretiert.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertungen zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ponesimod. Dabei liegt erneut eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ vor, die konsistent zur Effektmodifikation beim Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ist. Während sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ (leichte Behinderung) weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod gegenüber Teriflunomid zeigt, lässt sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $> 3,5$ (stärkere Behinderung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich weder bezüglich einer Verbesserung noch einer Verschlechterung gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Bradykardie (PT, UE)

Für den Endpunkt Bradykardie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Alopezie (PT, UE)

Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die RCT OPTIMUM zugrunde, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen verglichen wurde. Die relevante Patientenpopulation umfasst Erwachsene, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie für die aktive schubförmige Multiple Sklerose erhalten haben und solche, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Diese für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation umfasst einen Anteil von ca. 93 % der Gesamtpopulation der Studie. Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der Gesamtpopulation sind, weshalb für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen werden.

Für die Endpunktkategorie der Mortalität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ vor. Während sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ (leichte Behinderung) weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod zeigt, ergibt sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $> 3,5$ (stärkere Behinderung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den weiteren Morbiditätsendpunkten bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich anhand des körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Auswertungen zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod. Auch hier liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ vor, die konsistent zur Effektmodifikation beim Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ist. Während sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ (leichte Behinderung) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod zeigt, zeigt sich bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $> 3,5$ (stärkere Behinderung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den spezifischen UEs zeigt sich im Detail für den Endpunkt Bradykardie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid und für den Endpunkt Alopezie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ponesimod. Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) zeigten sich somit für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe sowie im körperlichen Summenscore des SF36v2 jeweils unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom EDSS-Score der Patientinnen und Patienten. Die gezeigten Effektmodifikationen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ treten folglich in zwei Endpunktkategorien konsistent auf. Das

Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ war dabei gemäß Studienprotokoll präspezifiziert und stellte zudem ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Studienpopulation dar. Insgesamt ist es unter Berücksichtigung dieser aufgetretenen Effektmodifikation sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen hinsichtlich des EDSS-Scores zu unterscheiden.

Bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ (leichte Behinderung) zeigt sich für Ponesimod gegenüber Teriflunomid jeweils ein Vorteil in der Morbidität (bestätigte Krankheitsschübe) und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2, körperlicher Summenscore). Diese beobachteten Vorteile spiegeln sich allerdings nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider. Anhand des Nebenwirkungsprofils lässt sich insgesamt weder ein höherer noch ein geringerer Schaden für Ponesimod ableiten. Die Effekte von Ponesimod werden daher bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $> 3,5$ (stärkere Behinderung) zeigen sich in den Endpunkten der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Nebenwirkungen lässt sich auch für diese Patientengruppe insgesamt weder ein höherer noch ein geringerer Schaden für Ponesimod ableiten. Insgesamt ist der Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $> 3,5$ daher nicht belegt.

In der Gesamtschau lässt sich somit für Ponesimod bei der Behandlung Erwachsener mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, und die einen EDSS-Score $\leq 3,5$ aufweisen, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid feststellen. Bei Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, und die einen EDSS-Score $> 3,5$ aufweisen, lässt sich hingegen für Ponesimod kein Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten, doppelblinden Studie OPTIMUM, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen verglichen wurde.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein hoher Anteil fehlender Werte vor (ca. 10 % zu Studienbeginn, > 20 % bis Studienende), der zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse für diesen Endpunkt führt.

Des Weiteren traten in der Studie insgesamt eine hohe Anzahl an Protokollabweichungen auf, die grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene zur Folge haben können. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Protokollverletzungen zeigen jedoch, dass hierdurch die Ergebnisse für die schubbezogenen Endpunkte nicht relevant beeinflusst werden. Für den Endpunkt „Bradykardien“ lässt sich durch die nachgereichten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers zwar weiterhin ein Einfluss durch relevante Protokollverletzungen nicht ausschließen. Allerdings ist davon auszugehen, dass dadurch der beobachtete Effekt zuungunsten von Ponesimod höchstens verstärkt, nicht jedoch in Frage gestellt würde.

Insgesamt ergibt sich daraus, dass die Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM durch die Protokollverletzungen nicht beeinträchtigt wird.

In der Gesamtschau wird für die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie OPTIMUM ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ponvory mit dem Wirkstoff Ponesimod.

Ponesimod ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden, wobei die vorliegende Bewertung ausschließlich die Patientenpopulation a) umfasst:

- 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) EDSS-Score \leq 3,5
 - a2) EDSS-Score $>$ 3,5
- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Zu Patientenpopulation a1)

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT OPTIMUM vor, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen verglichen wurde.

Bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score \leq 3,5 (leichte Behinderung) zeigt sich in der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dem Morbiditätsendpunkt bestätigte Krankheitsschübe sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Verschlechterung des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil. Diese Vorteile spiegeln sich allerdings nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider. Anhand der Nebenwirkungen lässt sich insgesamt weder ein höherer noch ein geringerer Schaden für Ponesimod ableiten.

In der Gesamtschau wird daher ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score \leq 3,5 festgestellt.

Zu Patientenpopulation a2)

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT OPTIMUM vor, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen verglichen wurde.

Bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score > 3,5 (stärkere Behinderung) zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch anhand der Nebenwirkungen lässt sich insgesamt weder ein höherer noch ein geringerer Schaden für Ponesimod ableiten.

In der Gesamtschau kann daher kein Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score > 3,5 festgestellt werden.

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 ist die Herleitung der Patientenzahlen nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheit resultiert insbesondere daraus, dass derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich somit unterschiedliche Anteilswerte ergeben.

Zudem wurde die Zielpopulation der Patientenpopulation a) nicht explizit auf Erwachsene mit aktiver RMS eingeschränkt, weshalb die Patientenzahlen für Patientenpopulation a) als überschätzt anzusehen sind.

Im Vergleich zu den Angaben im Beschluss zu Ocrelizumab im gleichen Indikationsgebiet (schubförmige Multiple Sklerose) aus dem Jahr 2018² liegen die aktuellen Zahlen höher. Die Annahme höherer Anteilswerte an RMS erscheint jedoch plausibel und stimmt mit der aktuellen Publikation Flachenecker et al. (2020) auf Basis der Daten der Jahre 2014 bis 2018 des MS-Registers der DMSG berichteten Anteilswerte überein.

² Beschluss vom 2. August 2018 zu Ocrelizumab (RMS + PPMS)

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 Ponvory (Wirkstoff: Ponesimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponesimod 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.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige der Heilberufe eine Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken, sowie ein Patientenleitfaden und eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung zur Verfügung zu stellen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

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/ Patientin bzw. 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. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für Interferon beta-1a und Glatirameracetat liegen unterschiedliche Wirkstärken und Dosierungsangaben vor. Es werden nur die wirtschaftlichsten Optionen abgebildet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ponesimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Interferon beta-1a	kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	52,1	1	52,1
Interferon beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Glatirameracetat	kontinuierlich, 3 x in 7 Tagen	156,4	1	156,4
Dimethylfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Teriflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ocrelizumab	kontinuierlich, 1 x alle 6 Monate	2	1	2

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ponesimod	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	1 x 30 µg	52,1	52,1 x 30 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Glatirameracetat	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	156,4	156,4 x 40 mg
Dimethylfumarat	240 mg	480 mg	2 x 240 mg	365	730 x 240 mg
Teriflunomid	14 mg	14 mg	1 x 14 mg	365	365 x 14 mg
Ocrelizumab	600 mg	600 mg	2 x 300 mg	2	4 x 300 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ponesimod 20 mg	28 FTA	1 869,51 €	1,77 €	103,48 €	1 764,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Interferon beta-1a 30 µg	4 PEN	1 712,21 €	1,77 €	149,83 €	1 560,61 €
Interferon beta-1b 250 µg	42 PLI	4 156,82 €	1,77 €	271,43 €	3 883,62 €
Glatirameracetat 40 mg	36 FER	2 732,28 €	1,77 €	130,93 €	2 599,58 €
Dimethylfumarat	168 HKM	2 748,54 €	1,77 €	153,68 €	2 593,09 €
Teriflunomid	84 FTA	3 020,76 €	1,77 €	0,00 €	3 018,99 €
Ocrelizumab	2 IFK	12 621,04 €	1,77 €	0,00 €	12 619,27 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; HKM = Magensaftresistente Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

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 Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an. Für die Diagnostik sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine 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 von Ocrelizumab 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 Patientin bzw. Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a)				
Ocrelizumab	100 mg Methylprednisolon i.v.	2	18,70 € ³	37,40 €
	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 €

³ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. 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 gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V zur Nutzenbewertung von Ponesimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2021 gemäß § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ponesimod beauftragt.

Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 hat der G-BA auch den Wirkstoff Teriflunomid zum Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) bestimmt und das IQWiG beauftragt, eine erneute Nutzenbewertung für das Fertigarzneimittel Ponvory mit dem Wirkstoff Ponesimod für die Patientenpopulation a) auf Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmers bereits vorgelegten Dossiers durchzuführen. Zum 2. Dezember 2021 hat der G-BA die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für die Patientenpopulation a) für einen Zeitraum von 6 Monaten vorläufig ausgesetzt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 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 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Plenum	2. Dezember 2021	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vorläufige Aussetzung der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für die Patientenpopulation a) für einen Zeitraum von 6 Monaten
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken