



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Siponimod

Vom 20. August 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss.....	21
6.	Anhang.....	31
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	31
B.	Bewertungsverfahren.....	37
1.	Bewertungsgrundlagen.....	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	85
5.3	Stellungnahme der Biogen GmbH	107
5.4	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	118
5.5	Stellungnahme Brigitte Wildemann, Prof. Dr. med., Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)	128
5.6	Stellungnahme PD Dr. med. Olaf Hoffmann, Chefarzt der Klinik für Neurologie, Alexianer St. Josefs-Krankenhaus.....	137

5.7	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	142
5.8	Stellungnahme Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)	147
5.9	Stellungnahme der Merck Serono GmbH	157
5.10	Stellungnahme Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Zentrum für klinische Neuro- wissenschaften, Universitätsklinikum Dresden.....	164
5.11	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	169
5.12	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	175
D.	Anlagen	184
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	184
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	214

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Bildgebung 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 Bildgebung 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 Bildgebung 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-Tab: 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

5. Beschluss



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

Vom 20. August 2020

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

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

Siponimod

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT 25.09.2020 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2020):

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

Mortalität

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

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

Morbidität

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

Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^f	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^f	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^g	113	-0,10 (0,65)	0,04 (0,04)	53	-0,11 (0,60)	0,02 (0,06)	0,02 [-0,11; 0,15]; 0,743
T25-FW ^h	121	16,45 (15,80)	6,14 (1,76)	60	14,44 (12,19)	7,90 (2,61)	-1,76 [-8,05; 4,54]; 0,579
9-HPT ^h	124	39,67 (22,21)	-1,03 (1,16)	60	34,81 (17,19)	0,00 (1,70)	-1,03 [-5,13; 3,07]; 0,620
PASAT-3 ^g	115	37,80 (14,41)	3,13 (0,87)	56	34,57 (13,48)	3,44 (1,29)	-0,31 [-3,39; 2,77]; 0,842
Kognitive Funktion							
SDMT ^g	118	36,5 (13,9)	-0,3 (0,9)	57	37,1 (12,1)	-3,0 (1,2)	2,73 [0,17; 5,29]; 0,037 Hedges' g: 0,34 [0,02; 0,65] ^d
BVMT-R ^g							
Total Recall ⁱ	113	20,3 (8,9)	-0,7 (0,7)	56	18,2 (7,9)	-0,2 (1,0)	-0,52 [-2,55; 1,52]; 0,616
Delayed Recall ⁱ	113	7,9 (3,3)	-0,5 (0,3)	56	7,2 (3,3)	0,4 (0,4)	-0,85 [-1,75; 0,05]; 0,064
Sehvermögen (LCVA) ^g	110	0,39 (0,26)	0,00 (0,03)	55	0,39 (0,26)	-0,01 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09]; 0,632
Gehfähigkeit (MSWS-12) ^h	118	70,06 (24,52)	4,46 (2,32)	57	68,25 (23,57)	4,72 (3,08)	-0,26 [-6,89; 6,36]; 0,938
physische Funktion (MSIS-29) ^h	117	52,15 (21,74)	1,53 (2,28)	56	53,61 (23,26)	0,41 (3,00)	1,12 [-5,22; 7,46]; 0,727
psychische Funktion (MSIS-29) ^h	117	34,73 (21,90)	3,33 (2,39)	55	41,68 (24,26)	1,35 (3,21)	1,98 [-4,77; 8,73]; 0,563
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	117	58,8 (19,0)	-2,2 (1,7)	58	56,5 (20,2)	-0,2 (2,5)	-2,02 [-7,93; 3,89]; 0,501

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

^a Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Land und EDSS zu Studienbeginn.

^b Adjustierte jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Rate Ratio mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn; Zeit, die ein Patient in der Studie war (logarithmierte Zeit in Jahren) als Offset.

^c Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Land sowie EDSS und Anzahl T1-Läsionen zu Studienbeginn.

^d Berechnung des IQWiG.

^e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^f MMRM mit den Termen für Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, sowie dem Interaktionsterm für Behandlung und Visite; bei den Endpunkten kognitive Funktion, Sehvermögen, Gehfähigkeit sowie physische und psychische Funktion mit zusätzlichem Term für Land.

^g Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.

^h Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.

ⁱ Total Recall: Zusammengefasstes Ergebnis von 3 aufeinanderfolgenden Lerntests, in denen Patienten dasselbe Blatt Papier mit einer geometrischen Form für 10 Sekunden gezeigt wurde. Die Patienten sollten so akkurat wie möglich die Form nachzeichnen und wo sie auf dem Papier lokalisiert war. Delayed Recall: Nach 25 Minuten gab es einen Recall.

Verwendete Abkürzungen:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

ca. 7.900 bis 17.300 Patienten

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

ca. 5.300 bis 11.600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 25. September 2020
BAnz AT 25.09.2020 B3
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Siponimod
(Sekundär progrediente Multiple Sklerose)**

Vom 20. August 2020

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

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Siponimod wie folgt ergänzt:

Siponimod

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2020):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Siponimod + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Bestätigte Behinderungspro- gression (EDSS basiert)	127	n. e. 24 (18,9)	61	n. e. 16 (26,2)	0,57 [0,28; 1,16]; 0,121
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben				

N	n/Expo- sition	Jährliche Schub- rate [95 %-KI] ^b	N	n/Expo- sition	Jährliche Schub- rate [95 %-KI] ^b	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
---	-------------------	---	---	-------------------	---	--

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Jährliche Schubrate	127	14/k. A.	0,06 [0,03; 0,10]	61	15/k. A.	0,14 [0,08; 0,26]	0,41 [0,18; 0,92]; 0,031
---------------------	-----	----------	-------------------------	----	----------	-------------------------	-----------------------------

	Siponimod + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (ergänzend dargestellt)	127	n. e. 13 (10,2 ^d)	61	n. e. 12 (19,7 ^d)	0,38 [0,16; 0,89]; 0,026



Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N°	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^f	N°	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^f	MD [95 %-KI]; p-Wert ^g
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^g	113	-0,10 (0,65)	0,04 (0,04)	53	-0,11 (0,60)	0,02 (0,06)	0,02 [-0,11; 0,15]; 0,743
T25-FW ^h	121	16,45 (15,80)	6,14 (1,76)	60	14,44 (12,19)	7,90 (2,61)	-1,76 [-8,05; 4,54]; 0,579
9-HPT ^h	124	39,67 (22,21)	-1,03 (1,16)	60	34,81 (17,19)	0,00 (1,70)	-1,03 [-5,13; 3,07]; 0,620
PASAT-3 ^g	115	37,80 (14,41)	3,13 (0,87)	56	34,57 (13,48)	3,44 (1,29)	-0,31 [-3,39; 2,77]; 0,842
Kognitive Funktion							
SDMT ^g	118	36,5 (13,9)	-0,3 (0,9)	57	37,1 (12,1)	-3,0 (1,2)	2,73 [0,17; 5,29]; 0,037 Hedges' g: 0,34 [0,02; 0,65] ^d
BVMT-R ^g							
Total Recall ⁱ	113	20,3 (8,9)	-0,7 (0,7)	56	18,2 (7,9)	-0,2 (1,0)	-0,52 [-2,55; 1,52]; 0,616
Delayed Recall ⁱ	113	7,9 (3,3)	-0,5 (0,3)	56	7,2 (3,3)	0,4 (0,4)	-0,85 [-1,75; 0,05]; 0,064
Sehvermögen (LCVA) ^g	110	0,39 (0,26)	0,00 (0,03)	55	0,39 (0,26)	-0,01 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09]; 0,632
Gehfähigkeit (MSWS-12) ^h	118	70,06 (24,52)	4,46 (2,32)	57	68,25 (23,57)	4,72 (3,08)	-0,26 [-6,89; 6,36]; 0,938
physische Funktion (MSIS-29) ^h	117	52,15 (21,74)	1,53 (2,28)	56	53,61 (23,26)	0,41 (3,00)	1,12 [-5,22; 7,46]; 0,727
psychische Funktion (MSIS-29) ^h	117	34,73 (21,90)	3,33 (2,39)	55	41,68 (24,26)	1,35 (3,21)	1,98 [-4,77; 8,73]; 0,563
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	117	58,8 (19,0)	-2,2 (1,7)	58	56,5 (20,2)	-0,2 (2,5)	-2,02 [-7,93; 3,89]; 0,501
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebens- qualität	Endpunkt nicht erhoben						
Nebenwirkungen							
	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	keine bewertbaren Daten						
SUEs							
Abbruch wegen UEs							
Infektionen							
Bradykardie							



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

Verwendete Abkürzungen:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	n. b.	Die vorgelegten Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.
ca. 7 900 bis 17 300 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.
ca. 5 300 bis 11 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen. Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp



darf Siponimod nicht angewendet werden. Bei diesen Patienten führt die Anwendung von Siponimod zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffes. Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg einmal täglich. Bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Siponimod 2 mg.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Siponimod	27 327,51 € – 28 066,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	82,00 €
Gesamt:	27 409,51 € – 28 148,94 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Interferon beta-1a	21 844,91 €
Interferon beta-1b	15 825,59 €
Ocrelizumab	24 601,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	142,34 €
Gesamt:	24 744,08 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Siponimod	27 327,51 € – 28 066,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	82,00 €
Gesamt:	27 409,51 € – 28 148,94 €

Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
----------------------	--------------------------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
----------------------	--------------------------------------

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

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

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Februar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Siponimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 16. Juli 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Siponimod (Sekundäre progrediente Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Siponimod (Sekundäre progrediente Multiple Sklerose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Siponimod
- **Handelsname:** Mayzen®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-513)

Modul 1

(PDF 194.96 kB)

Modul 2

(PDF 169.05 kB)

Modul 3

(PDF 869.08 kB)

Modul 4

(PDF 3.97 MB)

Modul 4 Anhang 1

(PDF 11.76 MB)

Modul 4 Anhang 2

(PDF 9.47 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.50 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Siponimod (Mayzent®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1.) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben.

- Interferon-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab

2.) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe.

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Dezember 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 600.05 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2020
 - Mündliche Anhörung: 22.06.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Siponimod - 2020-02-15-D-513*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.06.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/519/>

15.05.2020 - Seite 3 von 3

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.06.2020 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Siponimod

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	05.06.2020
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Prof. Dr. med Brigitte Wildemann	03.06.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	04.06.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.06.2020
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) Prof. Dr. med. Ralf Linker Neurologische Universitätsklinik Regensburg	05.06.2020
Janssen-Cilag GmbH	05.06.2020
Biogen GmbH	05.06.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	05.06.2020
MerckSerono GmbH	05.06.2020
Celgene GmbH	05.06.2020
Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowis-senschaften, Universitätsklinikum Dresden	05.06.2020
PD Dr. med. Olaf Hoffmann Chefarzt der Klinik für Neurologie Alexianer St. Josefs-Krankenhaus Potsdam	05.06.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ettle, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rauser, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Wildemann, Fr. Prof. Dr. med	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Celgene GmbH						
Hofmann-Xu, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Keuchel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Dresden						
Ziemssen, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)						
Prof. Dr. med. Martin Stangel	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Linker, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Biogen GmbH						
Patel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sedlmeier, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Alexianer St. Josefs-Krankenhaus Potsdam, Klinik für Neurologie						
PD Dr. Olaf Hoffmann	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Cramer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sommer, Fr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MerckSerono GmbH						
Osowski, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05. Juni 2020
Stellungnahme zu	Siponimod/Mayzent®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit 13. Januar 2020 ist Siponimod mit dem Handelsnamen Mayzent® zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 4. Februar 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Siponimod eingereicht. Am 15. Februar 2020 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 15. Mai 2020 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A20-10 als Bericht Nr. 915 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Mayzent® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) Potenzieller Einfluss einer DMT-Vorbehandlung auf den Endpunkt Krankheitsschübe
- 2) Zusätzliche Auswertung der Unerwünschten Ereignisse
- 3) Schweregrad der Krankheitsschübe
- 4) Programmierfehler bei der Auswertung von SDMT, BVMT-R, EQ-5D-VAS
- 5) Bewertung des Verzerrungspotenzials in der EXPAND-Studie auf Endpunktebene
- 6) Effektschätzungen über den gesamten Verlauf der Studie
- 7) Anzahl der Patienten mit CYP2C9*2*3- oder *1*3-Polymorphismus
- 8) Ergänzung zur Patientendisposition in der Behandlungsphase
- 9) Angaben zur Folgetherapie nach Abbruch der verblindeten Behandlung
- 10) Korrektur der Angaben zu Protokollabweichungen gem. Amendment 1 und 2 des Studienberichts

Zusammenfassung

1. **Potenzieller Einfluss einer DMT-Vorbehandlung auf den Endpunkt Krankheitsschübe:** Bei den Patienten der Subpopulation B (relevante Teilpopulation) handelt es sich um SPMS-Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression in den vorangegangenen zwei Jahren vor Studienbeginn, ohne eine Schubaktivität im selben Zeitraum, aber mit Gd-anreichernden Läsionen zu Studienbeginn als Zeichen der Krankheitsaktivität. Abgesehen von Siponimod gibt es für diese Patienten keine zugelassene Therapie, da alle weiteren zugelassenen SPMS-Therapien (IFN-beta 1b s. c. sowie IFN-beta 1a s. c.) nur bei Schubaktivität angewendet werden dürfen. Der Großteil der Patienten der Subpopulation B hatte eine DMT-Vorbehandlung, die aber im Median über ein Jahr vor Studienbeginn wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgesetzt wurde. Eine mit dieser Stellungnahme nachgereichte Auswertung zeigt, dass die Studienarme

hinsichtlich der medianen Zeit ohne DMT-Behandlung vor Studienbeginn ausgeglichen waren. Da IFN-beta 1b s. c. und IFN-beta 1a s. c. für eine Therapie der SPMS mit Schüben zugelassen sind, wurde diese Vorbehandlung näher betrachtet. Die ebenfalls mit der Stellungnahme nachgereichte Auswertung der Schubrate unter Ausschluss der Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN-beta 1b s. c. sowie IFN-beta 1a s. c. in den zwei Jahren vor Studienbeginn ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Siponimod. Dies bestätigt die im Dossier vorgelegten Auswertungen zur Subpopulation B. Es wird daher davon ausgegangen, dass eine DMT-Vorbehandlung keinen relevanten Einfluss auf die Schubaktivität in der Studie hatte.

2. **Zusätzliche Auswertung der Unerwünschten Ereignisse:** Im Dossier wurden UE-Auswertungen über den Zeitraum der verblindeten Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation vorgelegt und Nebenwirkungen nach Abbruch der verblindeten Behandlung und Wechsel auf unverblindetes Siponimod oder eine andere MS-Therapie nicht berücksichtigt. Eine zusätzliche mit der Stellungnahme nachgereichte Auswertung der UE nach Wechsel der Behandlung zeigt ein mit der Auswertung der verblindeten Behandlung konsistentes Sicherheitsprofil.
3. **Schweregrad der Krankheitsschübe:** Gemäß der nachgereichten Auswertung erforderten die meisten der in der Subpopulation B aufgetretenen Schübe eine Steroidtherapie und/oder eine Hospitalisierung und sind daher nicht als Symptome milder Ausprägung einzustufen.
4. **Programmierfehler bei der Auswertung von SDMT, BVMT-R, EQ-5D-VAS:** Der Programmierfehler bestand in der Zuordnung von Visiten außerhalb des geplanten Visitenzeitschemas zu dem jeweils geplanten Zeitpunkt. Die Ergebnisse ändern sich durch die Korrektur nur marginal, aber nicht in ihrer Grundaussage, wie den mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu entnehmen ist.
5. **Bewertung des Verzerrungspotenzials:** Lediglich im Endpunkt MSIS-29 ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, da in den Gruppen deutlich verschiedene Nichtberücksichtigungsanteile zu beobachten waren (Unterschied > 10 %). Abgesehen davon ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene insgesamt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH als niedrig einzustufen. Der Behandlungswechsel auf unverblindetes Siponimod im BSC-Arm hat tendenziell eine Unterschätzung des Behandlungseffekts von Siponimod zur Folge und die Nichtberücksichtigungsanteile liegen zum relevanten Auswertungszeitpunkt unter 30 %. Es ist von keiner relevanten Verzerrung durch diese Aspekte auszugehen. Ein Risiko für eine potenzielle Entblindung bestand in der Subpopulation B gemäß nachgereicherter Analysen bei maximal 22 Patienten (11,6 %). Aufgrund des geringen Anteils und der geringen Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Entblindung ist von keiner relevanten Verzerrung auszugehen.
6. **Effektschätzungen über den gesamten Verlauf der Studie:** Das Dossier enthält für alle Endpunkte mit Verlaufsbeobachtungen die Baseline-Werte sowie adjustierte Mittelwertvergleiche zu Monat 12 (außerdem ergänzend zu Monat 24). Bei den Auswertungen von Skalen zu patientenberichteten Endpunkten werden im Dossier außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zu jedem Erhebungszeitpunkt tabellarisch berichtet sowie die Rohdaten grafisch dargestellt. Die Auswertung erfolgte bei allen Endpunkten mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) und berücksichtigt alle im Studienverlauf erhobenen Informationen.
7. bis 10. Mit der Stellungnahme werden außerdem weitere Analysen nachgereicht zu folgenden Aspekten:
 - o Anzahl der Patienten mit CYP2C9*2*3- oder *1*3-Polymorphismus
 - o Ergänzende Angaben zur Patientendisposition in der Behandlungsphase
 - o Angaben zur Folgetherapie nach Abbruch der verblindeten Behandlung

- o Korrektur der Angaben zu Protokollabweichungen gem. Amendment 1 und 2 des Studienberichts

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Potenzieller Einfluss einer DMT-Vorbehandlung auf den Endpunkt Krankheitsschübe</u> Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung auf Seite 35: „Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. Hier 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. Daraus lässt sich insgesamt ein Effekt zugunsten von Siponimod + BSC ableiten.“ Das IQWiG führt weiter aus, dass „diese Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar sind, da ca. 3 Viertel der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten [haben] und es unklar [ist], zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn diese Therapie abgesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse zu diesem Merkmal zeigt, dass die in der Studie EXPAND beobachteten Krankheitsschübe fast ausschließlich bei Patientinnen oder Patienten beobachtet wurden, die vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten hatten [...]. Dies deutet darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren.</i>“ (Seite 35 der Nutzenbewertung) Die Novartis Pharma GmbH stimmt mit dem IQWiG über die Bewertung und Anerkennung des signifikanten Vorteils des Endpunktes bestätigte Krankheitsschübe in der Subpopulation B überein, dies entspricht auch dem Vorgehen im Dossier. In Bezug auf den Einfluss der Vortherapien auf den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe sieht die Novartis Pharma GmbH nach der detaillierten Analyse der Vortherapien die Annahme des IQWiGs, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene DMT (krankheitsmodifizierende Therapie – disease modifying therapy) Therapie erfolgreich unterdrückt worden sind, als nicht bestätigt an. Dies soll im Folgenden erörtert werden. Zunächst soll näher beleuchtet werden, inwiefern es sich bei den Patienten in der Subpopulation B eventuell um Patienten handelte, die eigentlich noch eine Schubaktivität hätten, welche aber durch die Vortherapie unterdrückt wurde. Die EXPAND-Studienpopulation ist durch die Einschlusskriterien folgendermaßen charakterisiert: • SPMS-Diagnose, definiert als Behinderungsprogression über mindestens sechs Monate ohne Schübe oder unabhängig von Schüben;	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. Die Vortherapie der SPMS-Patienten stellt 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• bestätigte EDSS-Progression in den zwei Jahren vor Einschluss in die Studie ($\geq 1,0$ Punkte bei einem Screening-EDSS $< 6,0$ bzw. $\geq 0,5$ Punkte bei einem Screening-EDSS $\geq 6,0$); • kein Schub und keine Steroidbehandlung innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn. Die Patienten der Subpopulation B erfüllen ferner folgende Kriterien: • kein Schub in den zwei Jahren vor Einschluss in die Studie; • mindestens eine Gd-anreichernde Läsion zu Studienbeginn. Bei den Patienten der Subpopulation B handelt es sich also um SPMS-Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression in den vergangenen zwei Jahren vor Studienbeginn ohne eine Schubaktivität im selben Zeitraum, aber mit Gd-anreichernden Läsionen zu Studienbeginn als Zeichen der Krankheitsaktivität. Für diese Patienten gibt es, abgesehen von Siponimod, keine zugelassene Therapie. Die weiteren zugelassenen SPMS-Therapien sind begrenzt auf die Anwendung bei schubförmiger Ausprägung der Erkrankung (Interferon-beta 1a s. c. oder Interferon-beta 1b s. c.). Ein Neubeginn oder die Fortführung einer DMT-Behandlung bei Patienten ohne Schübe im Vorfeld der Studie oder bei Studienbeginn war nicht indiziert, da verfügbare DMT entweder	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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nur für SPMS mit Schüben zugelassen sind, oder gar keine Zulassung im Anwendungsgebiet der SPMS haben. Sowohl die Kriterien zur Bildung der Subpopulation B als auch die Umsetzung der Best Supportive Care (BSC), die durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden war (1, 2), waren demnach geeignet und angemessen für die Nutzenbewertung. Das hat auch das IQWiG in seinem Bericht entsprechend bewertet. Die Studienarme waren hinsichtlich wesentlicher Krankheitseigenschaften wie der MRT-Aktivität zu Studienbeginn und der Zeit seit SPMS-Konversion ausgewogen. Auch die Häufigkeit einer DMT-Vorbehandlung war bei Patienten in der Subpopulation B in den Behandlungsarmen ähnlich und lag bei 84,3 % (Siponimod-Arm) und 72,1 % (BSC-Arm; zumeist Interferon-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat). Die mediane Zeit zwischen Absetzen der Vortherapie und Studienbeginn war zwischen den Gruppen vergleichbar und lag bei 405 Tagen im Siponimod-Arm und bei 367 Tagen im BSC-Arm (Tabelle 1). Diese Auswertung der Vortherapien hinsichtlich des DMT-freien Intervalls bis Studienbeginn zeigt, dass die DMT-Vorbehandlung größtenteils lange vor Studieneinschluss beendet wurde. Dies deckt sich damit, dass die Diagnose der SPMS auch bereits lange vor Studienbeginn erfolgt war (im Mittel 4,4 Jahre vor Studienbeginn; Modul 4 A). Je länger die behandlungsfreie Zeit, desto unwahrscheinlicher ist	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
es, dass die Vorbehandlung einen Effekt auf die Schubaktivität in der Studie haben könnte. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Schubaktivität in der Studie auf die Vormedikation zurückzuführen ist. Betrachtet man Interferon-beta 1a s. c. und 1b s. c., die eine Zulassung in der Therapie der SPMS mit Schubaktivität haben, liegt der Anteil der Patienten mit diesen Wirkstoffen als letzter Vortherapie vor Studienbeginn in den Studienarmen bei 29,9 % (Siponimod) bzw. 18,1 % (BSC). Der theoretische Effekt des Absetzens der zugelassenen Vortherapie auf die Schubaktivität dürfte im BSC-Arm daher eine geringere Rolle spielen als im Siponimod-Arm. Um auszuschließen, dass die Schubaktivität in der Studie durch Patienten hervorgerufen wird, die das Kriterium „keine Schübe in den zwei Jahren vor Einschluss in die Studie“ nur erfüllten, weil sie eine der bei SPMS mit Schubaktivität zugelassenen Behandlungen in diesem Zeitraum erhielten, wurde eine weitere Analyse für die Stellungnahme durchgeführt. Hierfür wurden die Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, die innerhalb der zwei Jahre vor Studieneinschluss Interferon-beta 1a s. c. oder Interferon-beta 1b s. c. erhalten hatten (Tabelle 2). Diese zusätzliche Betrachtung des Endpunkts Schubrate ohne die Patienten mit zugelassener Medikation zur Schubkontrolle bei SPMS (und damit ohne Patienten mit potenziell unterdrückter Schubaktivität) ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil von Siponimod mit einer Schubratenreduktion um 64 % (Rate Ratio	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
0,36; 95%-KI [0,14;0,93]; p-Wert 0,036). Dies bestätigt die im Dossier vorgelegten Auswertungen zur Subpopulation B und untermauert, dass Siponimod unabhängig von der DMT-Vorbehandlung die Schubrate signifikant reduziert. Fazit: Bei den Patienten der Subpopulation B handelt es sich um SPMS-Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression in den vergangenen zwei Jahren vor Studienbeginn ohne eine Schubaktivität im selben Zeitraum, aber mit Gd-anreichernden Läsionen zu Studienbeginn als Zeichen der Krankheitsaktivität. Für diese Patienten stand keine zugelassene Therapie zur Verfügung. Die DMT-Behandlung wurde im Median über ein Jahr vor Studienbeginn bereits abgesetzt. Eine Auswertung der Schubrate unter Ausschluss der Patienten mit einem bei SPMS mit Schüben zugelassenen DMT innerhalb der zwei Jahre vor Studienbeginn ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Siponimod. Dies bestätigt die im Dossier vorgelegten Auswertungen zur Subpopulation B und untermauert, dass die DMT-Vorbehandlung keinen Effekt auf die Schubratenreduktion durch Siponimod hat.	
<u>Auswertung der Unerwünschten Ereignisse (UE)</u> Auf Seite 28 der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass für die Subpopulation B nur UE-Auswertungen über den Zeitraum der	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verblindeten Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation vorliegen und Nebenwirkungen nach Abbruch der verblindeten Behandlung und Wechsel auf unverblindetes Siponimod oder eine andere MS-Therapie nicht berücksichtigt wurden. Dieses Vorgehen wurde von der Novartis Pharma GmbH so gewählt, um eine möglichst unverzerrte Auswertung der UE zu erhalten. Dies erfolgte aus den folgenden Überlegungen zu möglichen anderen Auswertungs-Szenarien bei einem Wechsel von BSC auf unverblindetes Siponimod: • Berücksichtigung der UE unter unverblindetem Siponimod im BSC-Arm verzerren die Ergebnisse, da nun auch Ereignisse, die unter Siponimod aufgetreten sind, im BSC-Arm gezählt werden. • Werden die UE unter unverblindetem Siponimod im Siponimod-Arm gezählt, ist die Auswertung ebenfalls verzerrt, da die Auswertung nicht mehr gemäß der ursprünglichen Randomisierung der Gruppen erfolgt. Das ITT-Prinzip wäre nicht mehr eingehalten. Um diese potenziellen Verzerrungen zu vermeiden, wurden nur Ereignisse bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der verblindeten Behandlung in die Auswertung aufgenommen. Der Stellungnahme ist eine ausführliche deskriptive Darstellung der UE nach Wechsel auf unverblindetes Siponimod angehängt (Tabelle 3). Lediglich bei drei Patienten, die von BSC auf	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. 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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unverblindetes Siponimod wechselten, wurden zusätzliche UE während der Open-Label-Phase berichtet. Die Art der UE nach Wechsel von BSC auf unverblindete Siponimod-Behandlung sind konsistent mit den im Siponimod-Arm beobachteten UE. Der Stellungnahme als separate Anlage beigefügt ist außerdem eine Auswertung der UE seit Studienbeginn mit Berücksichtigung der Ereignisse nach Behandlungswechsel (Anlage 1). Fazit: Im Dossier wurden UE-Auswertungen über den Zeitraum der verblindeten Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation vorgelegt. Eine zusätzliche Auswertung der UE nach Wechsel der Behandlung zeigt ein mit der Auswertung der verblindeten Behandlung konsistentes Sicherheitsprofil.	
<u>Angaben zum Schweregrad der Krankheitsschübe</u> In der Nutzenbewertung merkt das IQWiG auf Seite 39 an, dass keine Angaben zum Schweregrad der Krankheitsschübe vorgelegt wurden. Da nicht ableitbar war, ob es sich um schwere oder schwerwiegende Schübe handelte, wurden Schübe der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Novartis Pharma GmbH bestätigt, dass eine Auswertung des Schweregrads der Schübe in der EXPAND Studie nicht vorgesehen war. Es erfolgte lediglich eine Einstufung der Schubschwere durch den Prüfarzt, um die Patienten protokollgemäß über eine Schubprophylaxe und erneute Einwilligung in die Studienteilnahme aufzuklären, sollte ein schwerer bestätigter Schub oder zwei bestätigte Schübe aufgetreten sein. In die Auswertung der Schubrate sind nur bestätigte Krankheitsschübe eingegangen. Angaben zur Schubschwere lassen sich den Studiendaten hinsichtlich Häufigkeit von Steroidbehandlung und Hospitalisierung entnehmen, die beide jeweils als Zeichen für einen nicht als mild einzustufenden Schub zu werten sind. Fast alle Schübe in der Subpopulation B waren steroidpflichtig, ein Drittel der Schübe erforderte eine Hospitalisierung (Tabelle 4). Generell ist anzumerken, dass Schübe für MS-Patienten immer ein schweres Symptom ihrer Erkrankung darstellen, das zu starken Beeinträchtigungen führt. Die Schubprophylaxe bleibt daher essenziell zur Verringerung des Fortschreitens der Erkrankung. Fazit: Die meisten der in der Subpopulation B aufgetretenen Schübe erforderten eine Steroidtherapie und/oder eine Hospitalisierung und sind daher nicht als Symptome nicht	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwerwiegender Ausprägung einzustufen.	
<u>Programmierfehler bei der Auswertung SDMT, BVMT-R, EQ-5D VAS</u> Auf Seite 27 der Nutzenbewertung weist das IQWiG auf einen Programmierfehler bei der Auswertung des SDMT, BVMT-R und EQ-5D-VAS hin: <i>„Mit dem Amendment 1 (19.07.2018) zum Studienbericht wurde ein Programmierfehler bezüglich der Auswertungen des SDMT, BVMT-R und der EQ-5D VAS behoben. Im Dossier sind für die Gesamtpopulation die Ergebnisse der Auswertung anhand des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vor der Berichtigung des Programmierfehlers dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des SDMT, BVMT-R und EQ-5D VAS für die relevante Teilpopulation ebenfalls auf den Auswertungen ohne Berichtigung beruhen. Der mögliche Einfluss der Berichtigung auf die dargestellten Ergebnisse der relevanten Teilpopulation bleibt unklar, sodass die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten kognitive Funktion (erhoben mittels SDMT und BVMT-R) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als nicht verwertbar eingeschätzt werden.“</i> Die Novartis Pharma GmbH bestätigt, dass der Programmierfehler in den in Modul 4 dargestellten Auswertungen versehentlich weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation B korrigiert wurde.	Der Endpunkt kognitive Funktion wurde anhand des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und des Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) erhoben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Programmierfehler bestand in der Zuordnung von Visiten außerhalb des geplanten Visitenschemas zu dem jeweils geplanten Zeitpunkt und betrifft Visiten ab Monat 24. Ein Beispiel: wenn die Visite zum Behandlungsende bereits zu Monat 23 stattgefunden hat, sollte sie als Monat-24-Visite in die Auswertung eingehen. Diese Zuordnung wurde in der ersten Analyse jedoch nicht vorgenommen und wurde durch das Amendment korrigiert. Dieser Zuordnungsfehler wirkt sich nur auf die im Dossier dargestellten Auswertungen mit MMRM (Mixed Modul for Repeated Measures) zum SDMT, BVMT-R und EQ-5D aus. Die Ergebnisse ändern sich durch die Korrektur nur marginal, nicht aber in der Grundaussage. Eine korrigierte Auswertung ist der Stellungnahme in einer separaten Anlage beigefügt (Anlage 2). Fazit: Der Programmierfehler bestand in der Zuordnung von Visiten außerhalb des geplanten Visitenschemas zu dem jeweils geplanten Zeitpunkt. Die Ergebnisse ändern sich durch die Korrektur nur marginal, aber nicht in ihrer Grundaussage.	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. 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.
<u>Bewertung des Verzerrungspotenzials in der EXPAND-Studie auf Endpunktebene</u> Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
außer der Gesamtmortalität als hoch. Als Grund nennt das IQWiG bei allen Endpunkten mit Ausnahme der Behinderungsprogression den Behandlungswechsel von BSC auf unverblindetes Siponimod bei fast 15 % der Patienten im Kontrollarm. Je nach Endpunkt kommen weitere Punkte in der Bewertung zum Tragen, nämlich die potenzielle Entblindung der Endpunkterheber sowie hohe oder deutlich verschiedene Nichtberücksichtigungsanteile (Seite 29 und 30 der Nutzenbewertung). Auf die einzelnen Aspekte soll im Folgenden eingegangen werden. <u><i>Einfluss des Behandlungswechsels auf das Verzerrungspotenzial</i></u> Ein Behandlungsabbruch, ggf. gefolgt von einer anderen Therapie, ist in klinischen Studien in der Regel möglich. Sofern die betroffenen Patienten die Studie nicht komplett abbrechen, werden weiter Daten erhoben und die Patienten gehen dem ITT-Prinzip folgend in die Bewertung ein und zwar im Behandlungsarm, auf den sie randomisiert wurden. Wird, wie im Falle der EXPAND-Studie, ein Wechsel auf den zu untersuchenden Wirkstoff (Intervention; hier Siponimod) erlaubt, ist prinzipiell ein Verzerrungspotenzial gegeben. Dies führt durch die Angleichung der Behandlung tendenziell zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit der Intervention. Daher ist das Verzerrungspotenzial mit Blick auf die Aussagekraft der Daten aus Sicht der Novartis Pharma GmbH als insgesamt niedrig einzustufen. <u><i>Einfluss der Nichtberücksichtigungsanteile</i></u>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf Seite 24 nennt das IQWiG für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC) und Sehvermögen (LCVA) als potenziell verzerrenden Aspekt einen zu hohen Nichtberücksichtigungsanteil. In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde als Schwellenwert in der Regel ein Anteil von 30 % herangezogen. Dieser Definition folgte die Novartis Pharma GmbH bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC) sowie für den Endpunkt Sehvermögen (LCVA) liegen die Nichtberücksichtigungsanteile zu Monat 12 in der Subpopulation B insgesamt unter 30 % (23,4 % im MSFC bzw. 20,7 % im LCVA). Es liegen daher für diese Endpunkte keine Verzerrungen durch zu hohe Anteile von nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten vor. Ebenfalls auf Seite 24 nennt das IQWiG außerdem einen zwischen den Gruppen deutlich verschiedenen Nichtberücksichtigungsanteil (12,2 %) in den Auswertungen zum MSIS-29 als potenziell verzerrend. In diesem Punkt stimmen die Bewertungen der Novartis Pharma GmbH und die Bewertung des IQWiG überein. Das Verzerrungspotenzial im Endpunkt MSIS-29 wurde für die Subpopulation B von beiden Seiten als hoch eingestuft. <u>Einfluss der potenziellen Entblindung auf das Verzerrungspotenzial</u>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zum Verzerrungspotenzial aufgrund der potenziellen Entblindung schreibt das IQWiG in seinem Bericht auf Seite 29, dass unklar sei, wie hoch der Anteil der Patienten in der Subpopulation B war, bei denen die endpunkterhebende Person potenziell Kenntnis über die Gruppenzuteilung hatte. Zunächst möchte die Novartis Pharma GmbH erläutern, was unter der potenziellen Entblindung zu verstehen ist: Die Daten zur ersten Gabe der Studienmedikation wurden in einer separaten First-Dose-Datenbank erfasst, auf die nur das für die Erstverabreichung zuständige Studienpersonal Zugriff haben sollte. Dieses First-Dose-Studienpersonal sollte außer der Erstverabreichung keinerlei Aufgaben im weiteren Studienverlauf haben. Damit sollte sichergestellt werden, dass insbesondere Daten zur Herzfrequenz bei Erstgabe keinen Rückschluss auf den Studienarm geben können. Bei Siponimod ist ein vorübergehender Abfall der Herzfrequenz bei der ersten Gabe bekannt, der aber durch die Auftitration stark abgemildert wird. Durch fehlerhafte Zugriffsrechte kam es im Studienverlauf dazu, dass ein Zugriff auf die First-Dose-Datenbank vorübergehend theoretisch auch Teilen des Studienpersonals möglich war, das in die weitere Betreuung der Patienten bzw. in die Endpunkterhebung involviert war. Es handelt sich um eine theoretische Zugriffsmöglichkeit. Es ist dabei nicht sicher, ob es überhaupt zu einem relevanten ungewünschten Zugriff auf die First-Dose-Datenbank kam. Weiterhin wäre selbst bei einem Zugriff auf die Datenbank eine	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zuordnung zu Verum oder Placebo durch den Prüfarzt nicht zweifelsfrei möglich gewesen. Die Vitalparameter können lediglich einen Hinweis auf die tatsächliche Behandlung geben. Die Reduktion der Herzfrequenz ist durch die Auftitration abgemildert, so dass der Effekt nicht eindeutig zu beobachten ist. Letztlich handelt es sich also bei der Anzahl der Patienten mit potenzieller Entblindung um die Häufigkeit einer theoretisch möglichen Entblindung der Behandlungszuteilung mit jedoch geringer Wahrscheinlichkeit und nicht um eine tatsächlich stattgefundene Entblindung. Bei insgesamt maximal 22 Patienten (11,6 %) der Subpopulation B bestand die theoretische Möglichkeit einer Entblindung. Der Anteil von maximal 11,6 % ist aber so gering, dass keine relevante Verzerrung durch die potenzielle Entblindung in den Endpunkten angenommen wird. Fazit: Lediglich im Endpunkt MSIS-29 ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, da in den Gruppen deutlich verschiedene Nichtberücksichtigungsanteile zu beobachten waren (Unterschied > 10 %). Abgesehen davon ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene insgesamt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH als niedrig einzustufen. Der Behandlungswechsel auf unverblindetes Siponimod im BSC-Arm hat tendenziell eine Unterschätzung des Behandlungseffekts von Siponimod zur Folge und die	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nichtberücksichtigungsanteile liegen zum relevanten Auswertungszeitpunkt unter 30 %. Aus diesen Aspekten resultiert keine relevante Verzerrung. Die potenzielle Entblindung stellt ein theoretisches Risiko dar. In der Subpopulation B bestand dieses Risiko bei maximal 22 Patienten (11,6 %). Aufgrund des geringen Anteils und der geringen Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Entblindung ist von keiner Verzerrung auszugehen.	
<u>Effektschätzungen über den gesamten Verlauf der Studie</u> Auf Seite 36 der Nutzenbewertung hält das IQWiG folgendes fest: „Für diese Endpunkte [gemeint sind: MSFC, SDMT, BVMT-R, LCVA, MSWS-12, MSIS-29, EQ5D-VAS] liegen für die relevante Teilpopulation keine Effektschätzungen zu Auswertungen über den gesamten Studienzeitraum, sondern nur zu Monat 12 und 24 vor. Bezogen auf die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, werden die Auswertungen zu Monat 12 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt verglichen zu Monat 24 ein ausreichend hoher Rücklauf an Fragebogen in beiden Behandlungsarmen besteht (ca. 77 bis 82 %). Grundsätzlich wäre jedoch die Analyse zu bevorzugen, die den Verlauf über den gesamten Zeitraum der Studie berücksichtigt. Der pU begründet nicht, warum er diese Analyse für die relevante Teilpopulation abweichend von der Ergebnisdarstellung zur Gesamtpopulation im Studienbericht nicht vorgelegt hat. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU ebenfalls jeweils die Ergebnisse zu	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Monat 12 heran.“</i> Hierzu merkt die Novartis Pharma GmbH Folgendes an: Aufgrund des ereignisgetriebenen Studiendesigns lag das Studienende für jeden Patienten zu einem individuell unterschiedlichen Zeitpunkt. Als relevanter Auswertungszeitpunkt wurde sowohl von der Novartis Pharma GmbH als auch durch das IQWiG die Auswertung zu Monat 12 eingestuft. Dementsprechend werden im Dossier zu allen Endpunkten mit Verlaufsbeobachtungen adjustierte Mittelwertdifferenzen zu Monat 12 berichtet (außerdem ergänzend zu Monat 24). Weiterhin werden zu den mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (MSWS-12, MSIS-29 und EQ-5D) Ergebnisse zu allen Erhebungszeitpunkten berichtet, einschließlich einer grafischen Darstellung. Die tabellarische Darstellung enthält Werte zur adjustierten mittleren Veränderung unter Anwendung eines MMRM (Mixed Model for Repeated Measures), die grafische Darstellung erfolgte durch Boxplots der zum jeweiligen Zeitpunkt erhobenen Werte. Der Behandlungseffekt wurde als adjustierte Mittelwertdifferenz zu Monat 12 aus einem MMRM geschätzt (ergänzend auch zu Monat 24), wodurch alle über den Studienverlauf ermittelten Informationen berücksichtigt werden. Fazit: Das Dossier enthält zu allen Verlaufsbeobachtungen	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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnisse zu Studienbeginn und Monat 12 (außerdem ergänzend zu Monat 24). Die Auswertungen von Skalen zu patientenberichteten Endpunkten im Dossier enthielten außerdem Ergebnisse zu jedem Erhebungszeitpunkt einschließlich einer grafischen Darstellung. Der Behandlungseffekt wurde zu Monat 12 mittels MMRM geschätzt und berücksichtigt alle im Studienverlauf erhobenen Informationen.	
<u>Anteile der Patienten mit CYP2C9*2*3- oder *1*3-Polymorphismus</u> Auf Seite 16 der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass zwar Angaben zur Häufigkeit von CYP2C9*2*3- oder *1*3-Polymorphismen in der Subpopulation B gemacht wurden (14 % der Patienten), jedoch Angaben zur Häufigkeit in den einzelnen Behandlungsarmen der Subpopulation B fehlen. Mit der Stellungnahme werden diese Angaben nachgeliefert (Tabelle 5). Insgesamt wurde ein entsprechender CYP2C9-Polymorphismus bei 25 Patienten (13,3 %) der Subpopulation B festgestellt. Für einen Patienten fehlt die Angabe zum Genotyp. Unter der konservativen Annahme, dass der genannte Patient auch einen relevanten Polymorphismus gehabt hätte, liegt die Zahl der Patienten mit entsprechendem Polymorphismus in der	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subpopulation B bei 26 (13,8 %). Von den 121 Patienten des Siponimod-Arms hatten 22 einen relevanten CYP2C9-Polymorphismus (17,3 %). Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines Polymorphismus gemäß Fachinformation nur eine Tagesdosis von 1 mg Siponimod hätten bekommen sollen, aber in der Studie dennoch eine tägliche Dosis von 2 mg erhielten, liegt damit unter 20 %. Die Subpopulation B ist daher repräsentativ für eine gemäß Fachinformation umgesetzte Behandlung mit Siponimod. Fazit: Der Anteil der Patienten mit relevantem CYP2C9-Polymorphismus, die nicht die in der Fachinformation empfohlene reduzierte Dosis Siponimod erhielten, liegt in der Subpopulation B unter 20 %. Die Subpopulation B ist daher repräsentativ für eine gemäß Fachinformation umgesetzte Behandlung mit Siponimod.	
<u>Nachreichung von Angaben zur Patientendisposition</u> In der Nutzenbewertung hat das IQWiG eine Diskrepanz zwischen den in Modul 4 dargestellten Angaben bzw. unklare Angaben zur Patientendisposition bemerkt (Seite 20). Die Unklarheiten bestehen bei der Patientendisposition nach Abbruch der verblindeten Behandlung. Patienten konnten nach Abbruch der verblindeten Behandlung	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• auf unverblindetes Siponimod wechseln, • auf ein verkürztes Visitenschema wechseln (mit oder ohne DMT), oder • die Studie komplett abbrechen. Patienten, die zunächst auf ein verkürztes Visitenschema wechselten, konnten die Studie dann im weiteren Verlauf auch noch abbrechen. <u>Angaben zum verkürzten Visitenschema:</u> Hierzu wurden im Modul 4 im Gegensatz zum Studienbericht nur die Patienten zugeordnet, die das verkürzte Visitenschema abgeschlossen hatten. Patienten, die während des verkürzten Visitenschemas abgebrochen hatten, wurden den Abbrechern zugeordnet (siehe „vollständiger Abbruch der Behandlungsphase“). Dies wurde im Dossier für die Gesamtpopulation und die Subpopulation B gleich gehandhabt. Der Stellungnahme ist eine ausführliche Darstellung mit Angaben für die Teilnahme am verkürzten Schema, den Abschluss und den Abbruch des verkürzten Schemas analog dem Studienbericht angehängt (Tabelle 6). <u>Angaben zum vollständigen Abbruch der Behandlungsphase:</u> Hierzu wurden im Modul 4 die Abbrüche direkt ausgehend von der verblindeten Behandlung und die Abbrüche ausgehend vom verkürzten Visitenschema zusammengezählt. Dies wurde für die	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtpopulation und die Subpopulation B gleich gehandhabt. Der Stellungnahme ist eine ausführliche Darstellung mit nicht addierten Angaben analog dem Studienbericht angehängt (Tabelle 6). <u><i>Zuordnung von Patienten, die keine Medikation erhalten hatten:</i></u> Eine weitere Diskrepanz ergab sich daraus, dass im Modul 4 insgesamt 5 Patienten (Gesamtpopulation) im Siponimod-Arm, die keine Medikation erhalten hatten, den Behandlungsabbrechern zugerechnet wurden (368 Abbrecher in Modul 4 vs. 363 im Studienbericht). Im Studienbericht wurden diese nicht den Behandlungsabbrechern zugeordnet, sondern gingen in die Darstellung der Patientendisposition in der Behandlungsphase nicht ein. In der Subpopulation B betraf dies einen Patienten im Siponimod-Arm. Die Darstellung im Anhang der Stellungnahme entspricht dem Vorgehen des Studienberichts, d. h. der Patient, der keine Studienmedikation erhalten hatte, wurde nicht den Behandlungsabbrechern im Siponimod-Arm zugerechnet (n=23), sondern erscheint nur in der Anzahl der Studienabbrecher (n=24). Fazit: Um Unklarheiten zu vermeiden, wurde der Stellungnahme eine Darstellung entsprechend dem Studienbericht angefügt.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Nachreichung von Angaben zur Folgetherapie</u> Auf Seite 21 der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass eine Auflistung der krankheitsmodifizierenden Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation für die Subpopulation B nicht vorlag. Insgesamt erhielten 23 Patienten nach Abbruch der verblindeten Studienmedikation unverblindetes Siponimod und drei Patienten eine andere Folgetherapie in der Studie: • Siponimod-Arm: - o 1 Patient erhielt Teriflunomid - o 1 Patient erhielt Rituximab - o 14 Patienten erhielten unverblindetes Siponimod • BSC-Arm - o 1 Patient erhielt Mitoxantron - o 9 Patienten erhielten unverblindetes Siponimod Fazit: Insgesamt erhielten 23 Patienten nach Abbruch der verblindeten Studienmedikation unverblindetes Siponimod und drei Patienten eine andere Folgetherapie.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Korrektur der Angaben zu Protokollabweichungen</u> Auf Seite 24 der Nutzenbewertung hatte das IQWiG vermerkt, dass die Angaben zu Protokollabweichungen in Modul 4 noch nicht die Änderungen des Amendment 1 zum Studienbericht berücksichtigen. Die Novartis Pharma GmbH bestätigt, dass die Änderungen versehentlich nicht berücksichtigt wurden. Eine aktualisierte Darstellung ist der Stellungnahme angehängt (Tabelle 7). Hierzu ist anzumerken, dass es seit der Einreichung des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ein zweites Amendment zum Studienbericht gegeben hat, das eine weitere Korrektur der Protokollabweichungen beinhaltet (3). Ein weiterer Patient zählt demnach zu den Patienten mit potenzieller Entblindung (Kategorie „Andere GCP-Abweichungen“). Dieser Patient wechselte während der Studie das Zentrum, und zwar in ein Zentrum, das nicht von der potenziellen Entblindung betroffen war. Daher wurde dieser Patient zunächst nicht identifiziert. Bei einer weiteren Überprüfung wurde festgestellt, dass der Patient ursprünglich in einem Zentrum war, das vom Entblinderungsfehler betroffen war. Daher wurden die Angaben mit Amendment 2 korrigiert. Dieser Patient war nicht Teil der dossierrelevanten Subpopulation B (<i>zum Hintergrund der potenziellen Entblindungen siehe auch Abschnitt „Einfluss der potenziellen Entblindung auf das Verzerrungspotenzial“</i>).	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit: Die Angaben zur Häufigkeit von Protokollabweichungen erfolgte versehentlich ohne Berücksichtigung des Amendments zum Studienbericht. Eine Korrektur ist der Stellungnahme beigefügt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-049. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ergänzung zu Beratungsgespräch 2019-B-049 nach Positive Opinion. 2019.
3. Novartis. CBAF312A2304 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312 [Studienbericht - Amendment 2]. 2020.

Anlagen

Anlage 1: Auswertung der UE seit Studienbeginn mit Berücksichtigung der Ereignisse nach Behandlungswechsel

Anlage 2: Auswertungen des SDMT, BVMT-R und EQ-5D nach Korrektur des Programmierfehlers

Anhang

Tabelle 1 Vorbehandlung und behandlungsfreies Intervall vor Studienbeginn

EXPAND	Siponimod (N = 127)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 188)
Behandlungsfreies Intervall (von Ende der Vorbehandlung bis zum Start der Studienbehandlung) in Tagen, Median (Min; Max)			
DMT insgesamt			
Anzahl Patienten n (%)	107 (84,3)	44 (72,1)	151 (80,3)
Behandlungsfreies Intervall	405 (0-4663)	367 (5-4986)	405 (0-4986)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	13 (10,2)	11 (18,0)	24 (12,8)
Behandlungsfreies Intervall	180 (0-2058)	625 (17-3379)	279,5 (0-3379)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	94 (74,0)	33 (54,1)	127 (67,6)
Behandlungsfreies Intervall	518,5 (6-4663)	314 (5-4986)	499 (5-4986)
Azathioprin			
Anzahl Patienten n (%)	4 (3,1)	2 (3,3)	6 (3,2)
Behandlungsfreies Intervall	778 (625-2859)	1371 (150-2592)	778 (150-2859)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	-	150 (150-150)	150 (150-150)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	4 (3,1)	1 (1,6)	5 (2,7)
Behandlungsfreies Intervall	778 (625-2859)	2592 (2592-2592)	846 (625-2859)
Cyclophosphamid			
Anzahl Patienten n (%)	1 (0,8)	2 (3,3)	3 (1,6)
Behandlungsfreies Intervall	1564 (1564-1564)	476 (420-532)	532 (420-1564)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	1 (0,8)	2 (3,3)	3 (1,6)
Behandlungsfreies Intervall	1564 (1564-1564)	476 (420-532)	532 (420-1564)
Dimethylfumarat			
Anzahl Patienten n (%)	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,6)
Behandlungsfreies Intervall	95 (49-632)	-	95 (49-632)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,6)
Behandlungsfreies Intervall	95 (49-632)	-	95 (49-632)
Fingolimod			

EXPAND	Siponimod (N = 127)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 188)
Anzahl Patienten n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)
Behandlungsfreies Intervall	760(537-983)	-	760 (537-983)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)
Behandlungsfreies Intervall	760 (537-983)	-	760 (537-983)
Glatirameracetat			
Anzahl Patienten n (%)	22 (17,3)	11 (18,0)	33 (17,6)
Behandlungsfreies Intervall	162 (22-2058)	314 (17-1798)	303 (17-2058)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	5 (3,9)	5 (8,2)	10 (5,3)
Behandlungsfreies Intervall	74 (22-2058)	625 (17-1798)	464 (17-2058)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	17 (13,4)	6 (9,8)	23 (12,2)
Behandlungsfreies Intervall	164 (37-1415)	242 (26-1525)	170 (26-1525)
Immunoglobulin			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	-	149 (149-149)	149 (149-149)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	-	149 (149-149)	149 (149-149)
IFN-beta 1a s. c.			
Anzahl Patienten n (%)	8 (6,3)	4 (6,6)	12 (6,4)
Behandlungsfreies Intervall	812,5 (116-3142)	1846,5(57-3392)	812,5(57-3392)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (1,1)
Behandlungsfreies Intervall	-	1718 (57-3379)	1718 (57-3379)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	8 (6,3)	2 (3,3)	10 (5,3)
Behandlungsfreies Intervall	812,5 (116-3142)	1853 (314-3392)	812,5 (116-3392)
IFN-beta 1a i. m.			
Anzahl Patienten n (%)	15 (11,8)	4 (6,6)	19 (10,1)
Behandlungsfreies Intervall	379 (6-3436)	2519 (5-4986)	566 (5-4986)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	1 (0,8)	1 (1,6)	2 (1,1)
Behandlungsfreies Intervall	379 (379-379)	1303 (1303-1303)	841 (379-1303)

EXPAND	Siponimod (N = 127)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 188)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	14 (11,0)	3 (4,9)	17 (9,0)
Behandlungsfreies Intervall	382 (6-3436)	3735 (5-4986)	566 (5-4986)
IFN-beta 1b s. c.			
Anzahl Patienten n (%)	30 (23,6)	7 (11,5)	37 (19,7)
Behandlungsfreies Intervall	599,5 (0-4663)	256 (65-1535)	309 (0-4663)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	6 (4,7)	1 (1,6)	7 (3,7)
Behandlungsfreies Intervall	111,5 (0-1011)	256 (256-256)	180 (0-1011)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	24 (18,9)	6 (9,8)	30 (16,0)
Behandlungsfreies Intervall	941 (37-4663)	239 (65-1535)	716,5 (37-4663)
Studienpräparat			
Anzahl Patienten n (%)	1 (0,8)	2 (3,3)	3 (1,6)
Behandlungsfreies Intervall	728 (728-728)	163 (89-237)	237 (89-728)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	1 (0,8)	2 (3,3)	3 (1,6)
Behandlungsfreies Intervall	728 (728-728)	163 (89-237)	237 (89-728)
Mitoxantron			
Anzahl Patienten n (%)	6 (4,7)	6 (9,8)	12 (6,4)
Behandlungsfreies Intervall	1122(954-2297)	1630(755-2144)	1257,5(755-2297)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	-	1354 (1354-1354)	1354 (1354-1354)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	6 (4,7)	5 (8,2)	11 (5,9)
Behandlungsfreies Intervall	1122 (954-2297)	1906 (755-2144)	1174 (755-2297)
Mycophenolatmofetil			
Anzahl Patienten n (%)	3 (2,4)	2 (3,3)	5 (2,7)
Behandlungsfreies Intervall	267 (150-378)	104,5 (19-190)	190 (19-378)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	3 (2,4)	2 (3,3)	5 (2,7)
Behandlungsfreies Intervall	267 (150-378)	104,5 (19-190)	190 (19-378)
Natalizumab			
Anzahl Patienten n (%)	10 (7,9)	2 (3,3)	12 (6,4)

EXPAND	Siponimod (N = 127)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 188)
Behandlungsfreies Intervall	364 (194-1575)	1250 (253-2247)	364 (194-2247)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	808 (808-808)	-	808 (808-808)
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	9 (7,1)	2 (3,3)	11 (5,9)
Behandlungsfreies Intervall	342 (194-1575)	1250 (253-2247)	342 (194-2247)
Peginterferon-beta 1a			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	-	309 (309-309)	309 (309-309)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,5)
Behandlungsfreies Intervall	-	309 (309-309)	309 (309-309)
Teriflunomid			
Anzahl Patienten n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)
Behandlungsfreies Intervall	206 (85-327)	-	206 (85-327)
Mit Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsfreies Intervall	-	-	-
Ohne Schub in der Studie			
Anzahl Patienten n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)
Behandlungsfreies Intervall	206 (85-327)	-	206 (85-327)
N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie			

Tabelle 2 Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (Subpopulation B ohne IFN-beta 1a s.c. und IFN-beta 1b s.c. Vorbehandlung in den zwei Jahren vor Studienbeginn)

EXPAND	Behandlungsgruppen		Vergleich Siponimod vs. BSC	
	Siponimod (N = 107)	BSC (N = 54)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe				
N'	107	54		
Anzahl der Patienten mit Schüben	8	10		
Anzahl der Schübe	9	11		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,05 [0,02;0,09]	0,13 [0,06;0,25]	0,36 [0,14;0,93]	0,036
KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				

Tabelle 3 Unerwünschte Ereignisse nach Wechsel auf unverblindetes Siponimod

EXPAND		Siponimod (N = 16)	BSC (N = 10)
UE-Gesamtraten			
UE, n (%)		8	3
SUE, n (%)		2	0
UE nach SOC/PT, n (%)			
System Organ Class	Preferred Term		
EYE DISORDERS		1	0
	RETINAL DISORDER	1	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS		1	0
	DYSPHAGIA	1	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		1	0
	FATIGUE	1	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS		2	1
	NASOPHARYNGITIS	1	0
	RHINITIS	0	1
	TINEA PEDIS	1	0
	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1	0
	UROSEPSIS	1	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		1	1
	BONE CONTUSION	0	1
	LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	1	0
INVESTIGATIONS		3	1
	BLOOD BILIRUBIN INCREASED	1	0
	BLOOD PRESSURE DIASTOLIC INCREASED	0	1
	BLOOD URINE PRESENT	1	0
	EOSINOPHIL COUNT INCREASED	1	0
	WEIGHT DECREASED	1	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		1	0
	VITAMIN D DEFICIENCY	1	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		2	0
	ARTHRITIS	1	0
	BACK PAIN	1	0

EXPAND	Siponimod (N = 16)	BSC (N = 10)
UE-Gesamtraten		
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	2	1
BASAL CELL CARCINOMA	1	0
DYSPLASTIC NAEVUS	0	1
HYPERGAMMAGLOBULINAEMIA BENIGN MONOCLONAL	1	0
SEBORRHOEIC KERATOSIS	1	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1	2
COMPLEX PARTIAL SEIZURES	0	1
GAIT SPASTIC	0	1
SPINAL CORD HAEMATOMA	1	0
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	1	0
ABORTION SPONTANEOUS	1	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	2	0
DEPRESSION	2	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	2	1
CALCULUS BLADDER	1	0
DYSURIA	0	1
URINARY RETENTION	1	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1	0
PITYRIASIS ROSEA	1	0
RASH	1	0
SEBORRHOEIC DERMATITIS	1	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	0	1
PHYSICAL DISABILITY	0	1
VASCULAR DISORDERS	1	0
HYPERTENSION	1	0
N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie		

Tabelle 4 Steroidbedarf und Hospitalisierung der Schübe (Subpopulation B)

EXPAND	Siponimod (N = 127)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 188)
Anzahl Schübe, n	14	15	29
Schübe mit Steroidbehandlung			
Ja, n	11	15	26
Nein, n	3	0	3
Schübe mit Hospitalisierung			
Ja, n	4	4	8
Nein, n	10	11	21
N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie			

Tabelle 5 Häufigkeit von CYP2C9-Polymorphismen

EXPAND	Siponimod (N = 127)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 188)
CYP2C9*2*3 oder 1*3- Polymorphismen			
Ja, n (%)	22 (17,3 %)	3 (4,9 %)	25 (13,3 %)
N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie			

Tabelle 6: Studienabbrüche und Patientendisposition in der Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation B)

EXPAND (RAN)	Siponimod (N = 128)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 189)
Studienabbrüche, n (%)			
Studie abgebrochen	24 (18,8)	16 (26,2)	40 (21,2)
Patientendisposition in der Behandlungsphase, n (%)			
Studienmedikation erhalten	127 (99.2)	61 (100)	188 (99.5)
Keine Studienmedikation erhalten	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
Behandlungsphase auf Studienmedikation abgeschlossen	83 (64.8)	36 (59.0)	119 (63.0)
Studienmedikation vorzeitig abgebrochen	44 (34.4)	25 (41.0)	69 (36.5)
Mit unverblindetem Siponimod weiterbehandelt	14 (10.9)	9 (14.8)	23 (12.2)
Behandlungsphase abgeschlossen	14 (10.9)	7 (11.5)	21 (11.1)
Behandlungsphase abgebrochen	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.1)
Mit verkürztem Visitschema fortgefahren	14 (10.9)	4 (6.6)	18 (9.5)
Behandlungsphase abgeschlossen	7 (5.5)	2 (3.3)	9 (4.8)
Behandlungsphase abgebrochen	7 (5.5)	2 (3.3)	9 (4.8)
Behandlungsphase direkt nach Absetzen der verblindeten Studienmedikation beendet	16 (12.5)	12 (19.7)	28 (14.8)
Abbruchgründe			
Entscheidung des Patienten/Vormunds	16 (12.5)	8 (13.1)	24 (12.7)
Fortschreiten der Erkrankung	16 (12.5)	8 (13.1)	24 (12.7)
Unerwünschtes Ereignis	9 (7.0)	4 (6.6)	13 (6.9)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0.8)	4 (6.6)	5 (2.6)
Entscheidung des Arztes	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
Abbruch entspricht Protokollvorgaben	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
Protokollabweichung	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosierungsfehler	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
GCP: Good Clinical Practice; N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RAN: Randomisierte Patienten.			

Tabelle 7: Protokollabweichungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation B)

EXPAND (RAN)	Siponimod (N = 128)	BSC (N = 61)	Gesamt (N = 189)
Protokollabweichungen, n (%)			
Mindestens eine Protokollabweichung	79 (61,7)	40 (65,6)	119 (63,0)
Wichtige Prozeduren nicht protokollgemäß	45 (35,2)	23 (37,7)	68 (36,0)
Andere GCP-Abweichung	44 (34,4)	19 (31,1)	63 (33,3)
Unerlaubte Begleitmedikation	10 (7,8)	3 (4,9)	13 (6,9)
Einschlusskriterien verletzt	11 (8,6)	3 (4,9)	14 (7,4)
Behandlungsabweichung	4 (3,1)	5 (8,2)	9 (4,8)
GCP: Good Clinical Practice; N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RAN: Randomisierte Patienten.			

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05. Juni 2020
Stellungnahme zu	Siponimod (Multiple Sklerose), Nr. 915, A20-10, Version 1.0, Stand: 13.05.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Bei der primär und sekundär progredienten Form der MS spielen auch neurodegenerative Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese (2;3). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (4): Hier geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz findet man bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen (5;6). Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden: a) klinisch isolierte Symptome, b) die schubförmige MS (RMS), c) die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie d) die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) (1). Seit Januar 2020 steht mit Siponimod ein krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, zur Verfügung (7). Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator. Siponimod bindet selektiv an zwei der fünf G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) für S1P, den S1P-Rezeptor 1 und den S1P-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rezeptor 5. Siponimod wirkt als funktioneller Antagonist am S1P-Rezeptor 1 der Lymphozyten und verhindert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dies vermindert die Rezirkulation von T-Zellen in das ZNS mit dem Ziel, die Entzündung im ZNS zu begrenzen (7).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<u>Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie</u>													
	Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod													
	<table><tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td></td><td>Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität</td><td></td></tr><tr><td>1</td><td>mit aufgesetzten Schüben</td><td>Interferon (IFN)-β 1a oder 1b oder Ocrelizumab</td></tr><tr><td>2</td><td>ohne aufgesetzte Schübe</td><td>Best Supportive Care (BSC)^b</td></tr></table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a		Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität		1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)-β 1a oder 1b oder Ocrelizumab	2	ohne aufgesetzte Schübe	Best Supportive Care (BSC) ^b	
	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a											
		Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität												
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)-β 1a oder 1b oder Ocrelizumab												
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best Supportive Care (BSC) ^b												
	a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.													
	Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) werden SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben von SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe unterschieden. Für die Patientengruppe mit aufgesetzten Schüben wird Interferon(IFN)-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab, für Patienten ohne aufgesetzte Schübe Best Supportive Care (BSC) als ZVT festgelegt. Im Studienprotokoll des pharmazeutischen Unternehmers (pU) werden keine konkreten Vorgaben zur BSC gemacht, aber festgelegt, dass alle begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien, z. B. Physiotherapie, dokumentiert werden müssen.													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angesichts der Tatsache, dass es keine eindeutig nachgewiesene wirksame Arzneimitteltherapie der SPMS gibt, sind IFN-beta 1a/1b und Ocrelizumab als Vergleichstherapie akzeptabel und entsprechen der derzeitigen therapeutischen Praxis. Die Studie EXPAND wurde an Patienten durchgeführt, die erst vor drei bis vier Jahren zu einer SPMS konvertiert waren und die im Jahr vor dem Screening zu 76–79 % frei von einem Schub waren, d. h. es handelte sich um eine frühe Phase der SPMS. Siponimod ist zugelassen für erwachsene Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung die entzündliche Aktivität zeigt. Da eine Unterteilung in SPMS mit und ohne aufgesetzte Schübe im individuellen Fall nur retrospektiv möglich ist, wurde diese in der Studie EXPAND nicht vorgenommen. Durch die Post-hoc-Unterteilung der SPMS-Population mit aktiver Erkrankung in Subpopulation A und B kommt es zu einer Fragmentierung der Gesamtpopulation der Studie EXPAND, die eine Gesamtbeurteilbarkeit des therapeutischen Wertes von Siponimod einschränkt. Der pU folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Die AkdÄ folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, die für Siponimod zweckmäßig und evidenzbasiert ist.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 10–25	<u>Eingeschlossene Studien</u> Bei der für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie EXPAND (A2304) (8;9) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische „Time-to-event“-Studie der Phase III, die sich in eine randomisierte	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienphase und in eine optionale Extensionsphase gliedert. Ein- und Ausschlusskriterien Die Ein- und Ausschlusskriterien sind sachgerecht. Wichtigste Einschlusskriterien sind: • Erwachsene (18–60 Jahre) • EDSS 3,0–6,5; dokumentierte EDSS-Progression in den vorangehenden zwei Jahren von > 1 Punkt bei EDSS < 6 und > 0,5 Punkten bei EDSS > 6,0 • dokumentierte EDSS-Progression innerhalb der letzten zwei Jahre zu Studienbeginn • Krankheitsgeschichte RRMS • mindestens sechsmonatige fortschreitende Behinderung im Sinne einer SPMS • drei Monate vor Randomisierung kein Schub oder Kortisonbehandlung Wichtigste Ausschlusskriterien sind: • chronische immunologische, kardiale oder pulmonale Erkrankungen • anhaltendes Makulaödem • unkontrollierter Diabetes • CYP2C9*3/*3-Genotyp (die systemische Clearance von Siponimod ist signifikant reduziert bei Personen, die homozygot für den CYP2C9 * 3-Genotyp sind) • negativer Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Status	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anzumerken ist, dass die für die Studie festgelegten Einschlusskriterien von denen in der EMA-Guideline (10) für den Nachweis einer schubunabhängigen Behinderungsprogression bei SPMS festgelegten Kriterien abweichen. Diese sehen vor, nur SPMS-Patienten ohne kürzlichen Schub und ohne aktive Entzündungsherde im MRT einzuschließen. Kritisch anzumerken ist zudem, dass Patienten bis zum Einschluss in die Studie mit IFN-beta 1b oder Glatirameracetat – auch ohne Auswaschperiode – behandelt werden konnten. Design Randomisierte (Verhältnis 2:1), doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit optionaler Extensionsphase. Studiendauer Zeitraum: 12/2012–04/2016 (42 Monate). Die Behandlungsdauer in der EXPAND-Studie war aufgrund des Designs („Time-to-event“) variabel: mediane Behandlungsdauer 18 Monate, maximal 37 Monate. Diese Behandlungsdauer war ausreichend, um einen signifikanten Effekt auf 3-mo-CDC und 6-mo-CDC zu sehen, obwohl der placebokontrollierte Teil der Studie kürzer als die meisten Studien bei SPMS war. Die mediane Beobachtungsdauer der Subpopulation B lag am Ende der Kernphase bei 639 Tagen. 88,1 % der Patienten wiesen eine Beobachtungsdauer von mindestens 365 Tagen auf (9). Dosierung	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wurde Siponimod in einer Dosis von 2 mg/Tag untersucht. Bei Lymphozytenwerten $< 0,2 \times 10^9/l$ wurde die Dosis auf 1 mg/Tag reduziert. Laut Fachinformation soll die Dosis bei Patienten mit CYP2C9-Polymorphismus ebenfalls auf 1 mg/Tag reduziert werden (7). Die Tagesdosis von 2 mg Siponimod wurde anhand der Phase-II-Studie A2201 ausgewählt (9). Einschränkend ist anzumerken, dass die Dosisfindungsstudie an einer Population mit RRMS anstatt mit SPMS und nur mit radiologischen Endpunkten für die Beurteilung von aktiven Läsionen durchgeführt wurde. Demensprechend unterschied sich die Studie EXPAND in Population und Endpunkten von der Dosisfindungsstudie. Die AkdÄ hält dies jedoch für vertretbar, da anzunehmen ist, dass die Hauptwirkung von Siponimod auch bei SPMS im Wesentlichen auf der antiinflammatorischen Aktivität beruht. Das Dosierungsintervall ist in Anbetracht der Eliminationshalbwertszeit von 30 Stunden angemessen (11). Messinstrumente Die im Zeitraum von drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression als primärer Endpunkt entspricht dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III. Die gewählten Messinstrumente zur Ermittlung der sekundären Endpunkte (bestätigte Verschlechterung von mindestens 20 % gegenüber dem Ausgangswert im 25-Fuß-Gehtest (T25FW) im Zeitraum von drei Monaten, bestätigte Behinderungsprogression im Zeitraum von sechs Monaten, Krankheitsschübe, Anzahl neuer oder vergrößerter	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	T2-Läsionen, Anzahl der T1-Gadolinium-verstärkten Läsionen, prozentuale Änderung des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert, Erfassung unerwünschter Ereignisse) sind validiert und entsprechen den Standards für Zulassungsstudien der Phase III. Statistische Auswertung Die vom pU gewählten statistischen Verfahren sind angemessen, um Aussagen zur Wirksamkeit von Siponimod zu treffen. Studienpopulation In der Studie EXPAND betrug das Patientenalter im Mittel etwa 48 Jahre, die Erkrankungsdauer seit Diagnose etwa 12 Jahre, die Zeit seit Auftreten der ersten Symptome etwa 17 Jahre. Eine Konversion von RRMS zu SPMS trat im Mittel vor 3–4 Jahren auf (Median 2,5 Jahre). Die mittlere Anzahl von Schüben betrug im vorangehenden Jahr 0,2–0,3, in den vorangehenden zwei Jahren 0,7. Ca. 62–64 % der Patienten hatten keinen Schub in den zwei Jahren vor Screening. Im Mittel waren 59 Monate (Median 39 Monate) seit Beginn des letzten Schubes vergangen. Die Behinderung, gemessen mit EDSS, betrug im Mittel 5,4. Bei 21 % der Patienten war > 1 Gadolinium(Gd)-positive T1-Läsion nachweisbar. Diese Parameter waren ausgeglichen zwischen den Gruppen. Die Population ist für die Zulassungsstudie und zur Beurteilung eines Zusatznutzens grundsätzlich geeignet. Allerdings befinden sich die Studienteilnehmer in einem relativ frühen Stadium der SMPS bzw. noch in einem späten Stadium der RRMS. Hierfür spricht, dass ungefähr ein Drittel einen Schub in den letzten zwei	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jahren und ca. 21 % Gd-positive Läsionen bei Einschluss in die Studie hatten. Der pU folgt der Unterteilung in Teilpopulationen: Subpopulation A: Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben, Subpopulation B: Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe. Die Subpopulation B umfasst von der Gesamtpopulation der Studie EXPAND 128 (11,6 %) Patienten im Siponimod + BSC-Arm, 61 (11,2 %) Patienten im Placebo + BSC-Arm. Verzerrungspotenzial Die für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegende Studie weist ein relativ hohes Verzerrungspotenzial auf, da 15 % der Patienten nach der verblindeten Behandlung auf den Siponimod-Arm wechselten. Die Untersucher hatten außerdem bei einem Teil der eingeschlossenen Patienten Zugang zu Daten der Titrationsphase (z. B. EKG und Auftreten von Bradykardie). Diese mögliche Entblindung kann zu Verzerrung z. B. der erhobenen EDSS-Daten führen. Tatsächlich war die apparente Effektgröße von 3m-CDP in der betroffenen Gruppe größer als im Rest der Gesamtpopulation (12). Zur Einschränkung der Aussagekraft der Studie führt zudem das Fehlen einer krankheitsmodifizierenden Vergleichsmedikation.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 25–38	<u>Endpunkte Nutzen</u> Die angewandte Methodik zur Bestimmung der Endpunkte ist detailliert beschrieben und entspricht dem Standard für Phase-III-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien. Die gewählten Endpunkte sind patientenrelevant. Der pU führt Sensitivitätsanalysen sowie ergänzende Analysen zu den sekundären Endpunkten durch, die im Gegensatz zur Hauptanalyse statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Siponimod aufweisen. Mortalität Die Mortalität ist ein wichtiger Endpunkt. Die verfügbaren immunmodulatorischen Wirkstoffe zur Behandlung der MS haben wenig schwere Nebenwirkungen. Aufgrund dessen ist der Nachweis der Sicherheit für neue Wirkstoffe von großer Wichtigkeit. Für die Studie EXPAND wurden je vier Todesfälle in der Siponimod- und in der Placebogruppe berichtet (8). Die Größe der vorgelegten Studie EXPAND ist nicht ausreichend, um etwaige Unterschiede der Mortalität zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen. Anhand der vorgelegten Daten kann daher eine erhöhte Mortalität für Siponimod nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt begründen die vorgelegten Mortalitätsdaten keinen Zusatznutzen. Morbidität Der <u>primäre Endpunkt</u> der Studie war: • Zeit bis zur Behinderungsprogression, gemessen anhand des EDSS mit Bestätigung nach drei Monaten. Als <u>sekundäre und exploratorische Endpunkte</u> wurden gemessen:	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
Dossier pU Modul 4A Tab. 4-3 Tab. 4-5, S.29; S. 38	• Zeit bis zur Behinderungsprogression, gemessen anhand des EDSS mit Bestätigung nach sechs Monaten. • bestätigte Krankheitsschübe • Behinderungsprogression – MSFC • visuelle Beeinträchtigung – gemessen anhand von LCVA • Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT, BVM-T-R) • Suizidalität • Läsionslast im MRT • Hirnvolumen Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Die Endpunkte sind abgesehen von den radiologisch ermittelten Kriterien patientenrelevant; letztere sind nicht direkt patientenrelevant, haben aber eine Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf. Tabelle 2: Endpunkte Nutzen Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC <table> <tr> <th></th><th>Gesamt- population</th><th>Subpopulation B</th></tr> <tr> <td>Behinderungsprogression</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>EDSS</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (ursprünglich als primärer Endpunkt der Studie definiert)</td><td>HR 0,79 p = 0,013</td><td>n. s.</td></tr> <tr> <td>Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression</td><td>HR 0,74 p = 0,006</td><td>n. s.</td></tr> </table>		Gesamt- population	Subpopulation B	Behinderungsprogression			EDSS			Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (ursprünglich als primärer Endpunkt der Studie definiert)	HR 0,79 p = 0,013	n. s.	Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,74 p = 0,006	n. s.	
	Gesamt- population	Subpopulation B															
Behinderungsprogression																	
EDSS																	
Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (ursprünglich als primärer Endpunkt der Studie definiert)	HR 0,79 p = 0,013	n. s.															
Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,74 p = 0,006	n. s.															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inzidenz der nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,79 p = 0,013	n. s.	
	Inzidenz der nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,74 p = 0,006	n. s.	
	MSFC			
	MSFC-z PASAT-3 9-HPT T25W	sämtlich n. s.	sämtlich n. s.	
	Bestätigte Krankheitsschübe			
	Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio 0,45 p < 0,001	Rate Ratio 0,41 p = 0,031	
	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	HR 0,54 p < 0,001	HR 0,38 p = 0,026	
	Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT)			
	Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 12 Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 24 Inzidenz der Verbesserung Inzidenz der Verschlechterung	p = 0,003 p < 0,01 p = 0,003 p = 0,002	sämtlich n. s.	
	Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (BVM-T-R)	n. s.	n. s.	
	Schweregrad der Beeinträchtigung des Sehvermögens (LCVA)	n. s.	n. s.	
	Schweregrad der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit (MSWS-12)	n. s.	Monat 24: p = 0,016	
	Läsionslast			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A,	T2-Läsionsvolumen Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 12	MW-Differenz –613,09 p < 0,001	MW-Differenz –977,83 p = 0,002	
	T2-Läsionsvolumen Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 24	MW-Differenz –777,52 p < 0,001	MW-Differenz –1603,96 p < 0,001	
	Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen zu Monat 12	Rate Ratio 0,27 p < 0,001	Rate Ratio 0,35 p < 0,001	
	Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen zu Monat 24	Rate Ratio 0,14 p < 0,001	Rate Ratio 0,08 p < 0,001	
	Anzahl Gd-anreichernder T1-Läsionen zu Monat 12	Rate Ratio 0,13 p < 0,001	Rate Ratio 0,15 p < 0,001	
	Anzahl Gd-anreichernder T1-Läsionen zu Monat 24	Rate Ratio 0,18 p < 0,001	Rate Ratio 0,30 p = 0,069	
	Hirnvolumen			
	Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 12 (%)	MW-Differenz 0,17 p < 0,001	MW-Differenz 0,27 p = 0,009	
	Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 24 (%)	MW-Differenz 0,13 p = 0,020	MW-Differenz 0,37 p = 0,014	
	Gd: Gadolinum; HR: Hazard Ratio; MW: Mittelwert; n. s.: nicht signifikant			
In der Gesamtpopulation übte Siponimod einen signifikanten, moderaten Effekt auf den für die Studie EXPAND zunächst als primären Endpunkt definierten Parameter „Zeit bis zur nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression“ aus: Die relative Risikoreduktion betrug 21 %. In der Population B wurde kein signifikanter Effekt erzielt. Die mit MFSC gemessene				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 109–110, Tabellen 4-40 + 4-41	Behinderungsprogression wurde in beiden Populationen nicht signifikant beeinflusst (8). In den Auswertungen der Subpopulation B der EXPAND-Studie war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR) unter Siponimod + BSC statistisch signifikant niedriger als unter der Behandlung mit Placebo + BSC. Die unter Siponimod gegenüber Placebo abgeschwächte Reduktion des Hirnvolumens ist zwar statistisch signifikant, dieser Endpunkt hat aber keine unmittelbare Patientenrelevanz, auch wenn er zunehmend als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (13) und kognitiver Beeinträchtigung angesehen wird (14). Zudem war die Läsionslast unter Siponimod + BSC statistisch signifikant niedriger als unter Placebo + BSC. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit zwei validierten patientenbasierten Instrumenten gemessen: EQ-5D und MSIS-29. <u>EQ-5D</u> EQ-5D erfasst Beweglichkeit, Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen, körperliche Beschwerden, Angst, Niedergeschlagenheit. In der Gesamtpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod, allerdings nur beim Indexwert nach zwölf Monaten, nicht bei den mit der visuellen Analogskala gemessenen	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekten. In der Subpopulation B wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. <u>MSIS-29</u> MSIS-29 erfasst physische Beeinträchtigung, u. a. Abhängigkeit von der Hilfe anderer, Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben, gezwungen sein, zu Hause zu bleiben sowie psychische Beeinträchtigung, u. a. Fatigue und depressive Stimmung. In der Gesamtpopulation findet sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod in der Physical Impact Scale nach zwölf Monaten, nicht hingegen in der Psychological Impact Scale oder zu anderen Zeitpunkten. Das Verzerrungspotenzial wird vom pU als hoch eingestuft. In Subpopulation B findet sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod in der Physical und der Psychological Impact Scale nach 24 Monaten, nicht jedoch zu anderen Zeitpunkten. Wegen eines hohen „Nichtberücksichtigungsanteils“ und des vom pU als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig. Die verwendeten Instrumente sind patientenrelevant und erfassen wesentliche Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt erscheinen die Ergebnisse aber inkonsistent. Für die Subpopulation B lässt sich somit kein Zusatznutzen ableiten. Fatigue und Depression sind patientenrelevante Endpunkte, die nur als einzelne Items von MSIS-29, aber nicht mit speziellen	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Instrumenten erfasst wurden. <u>Endpunkte zum Schaden</u> Das Sicherheitsprofil von Siponimod entspricht weitgehend demjenigen von Fingolimod, was aufgrund des annähernd identischen molekularen Wirkmechanismus zu erwarten ist. Die meisten unerwünschten Wirkungen sind nicht schwerwiegend, zumeist behandelbar oder nach Absetzen der Medikation reversibel. Es sind jedoch Voruntersuchungen, eine Dosistitration, Beachtung von Arzneimittelinteraktionen und Kontrollen während der Therapie erforderlich, z. B. Bestimmung des CYP2C9 Genotyps, EKG, Blutbild, Leberenzyme, augenärztliche Untersuchung. Gemessen am therapeutischen Nutzen kann das Sicherheitsprofil von Siponimod als günstig angesehen werden; ein Zusatznutzen lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt aber nicht ableiten. Unerwünschte Ereignisse (UE) Häufige oder sehr häufige UE sind: • Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle, Tremor, Übelkeit, Diarrhö, peripheres Ödem, erhöhte Werte bei Leberfunktionstests, verminderte Werte bei Lungenfunktionstests • Bradykardie, AV-Block (1. und 2. Grades), Hypertonie • Herpes zoster, melanozytäre Nävi, Lymphopenie, Makulaödem Schwerwiegende UE (SUE) SUE traten in der Studie EXPAND bei ca. 18 % der Patienten, die mit 2 mg/Tag Siponimod behandelt wurden auf, verglichen mit 15	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	% unter Placebo (8). Folgende Ereignisse traten verglichen mit Placebo gehäuft auf: Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, epileptische Anfälle, Bradykardie, Makulaödem, Synkopen, AV-Block 2. Grades. Darüber hinaus wurden u. a. beobachtet: Herpes-zoster-Meningitis, Virus-Encephalitis, Sepsis, septischer Schock, Pneumonie, Harnwegsinfektionen (9). Spezifische UE Als spezifische UE, die mit der krankheitsmodifizierenden Wirkung und der Modulation des Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptors im Zusammenhang stehen, sind folgende Wirkungen anzusehen: • dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20–30 % als zentrale pharmakodynamische Wirkung, • Lymphopenie, • Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, Bradyarrhythmie, Hypertension, • Makulaödem, • Herpes-zoster-Infektionen, • Reaktivierung einer Varicelleninfektion, • Kryptokokkenmeningitis. Obwohl in der Studie EXPAND die Häufigkeit von Infektionen unter Siponimod verglichen mit Placebo nicht signifikant erhöht war, muss mit einem erhöhten Risiko von viralen und opportunistischen	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infektionen gerechnet werden. Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie ist bisher nicht aufgetreten. Therapieabbruch aufgrund UE 8 % der Patienten unter der Therapie mit Siponimod brachen die Studie aufgrund eines UE ab, 5 % in der Placebogruppe (12). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Somit ist kein höherer bzw. geringerer Schaden für Siponimod belegt. Todesfälle In beiden Gruppen gab es jeweils vier Todesfälle (8). Im FDA-Report wird von einem Ungleichgewicht der kardiovaskulären Todesfälle in der Gesamtpopulation im Zusammenhang mit Siponimod berichtet (zwei Herzinfarkte, zwei Lungenembolien). Die weitere Analyse aller kardiovaskulären Ereignisse ergab keinen Unterschied zwischen Siponimod und Placebo. Insgesamt ergibt sich hieraus kein belegbarer höherer bzw. geringerer Schaden. <u>Zusammenfassung Endpunkte</u> Die EXPAND Studie besitzt in den verschiedenen Endpunkten ein relativ hohes Verzerrungspotenzial, was zum Großteil darauf zurückzuführen ist, dass drei Viertel der Patienten nach der verblindeten Behandlung in den Arm Siponimod + BSC wechselten. Die Angabe zur vorherigen Medikation und deren Abbruch fehlt in der Auswertung, somit könnte es sich um ein Wiederauftreten von Schüben handeln, die durch die vorherige Medikation unterdrückt wurden. Die kognitiven Funktionen konnten aufgrund eines Programmierfehlers nicht ausgewertet werden, hier hätte seitens	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des pU eine korrigierte Fassung vorgelegt werden müssen, um diesen Endpunkt in die Auswertung mit einbeziehen zu können. Für den Endpunkt Morbidität ist anzumerken, dass die ARR für die zu betrachtende Teilpopulation B (Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe) als ungeeignet erscheint. Entscheidend wäre eine Wirkung auf die Behinderungsprogression, die auch der primäre Endpunkt der EXPAND-Studie war. Um den sekundären Endpunkt ARR hinsichtlich eines Zusatznutzens abschließend bewerten zu können, hätte die Teilpopulation A analysiert werden sollen, da diese eine andere ZVT erhalten hat, die in der Schubprophylaxe nachgewiesen wirksam ist.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 10, S. 39–41	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> Fragestellung 1 Zu der Subpopulation A (aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben) werden im Dossier des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist dementsprechend in Übereinstimmung mit dem IQWiG nicht belegt und wird vom pU auch nicht gefordert. Fragestellung 2 Für die Subpopulation B (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) findet sich zwar ein signifikanter Effekt von Siponimod auf die bestätigten Krankheitsschübe (ARR und Zeit bis zum ersten Schub). Dieser Effekt kann aber aus folgenden Gründen nicht zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen werden: 1) Es besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial aufgrund einer möglichen Entblindung bei einem Teil der Patienten. 2) Ca. drei Viertel der Patienten erhielten zuvor eine	<i>Zu Patientenpopulation a)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben, keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. <i>Zu Patientenpopulation b)</i> Für das primäre Therapieziel der SPMS konnte im Endpunkt der bestätigten Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod gezeigt werden. Der potentielle Effekt von Siponimod auf die Reduktion der Schubrate

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankheitsmodifizierende Therapie, im Falle von IFN-beta 1 und Glatirameracetat auch ohne Auswaschperiode. Ein Einfluss auf das Neuauftreten von Schüben kann nicht ausgeschlossen werden. 3) Der primäre Endpunkt der Studie EXPAND war die bestätigte Behinderungsprogression (drei Monate, EDSS-basiert). Gerade für diesen Endpunkt findet sich aber kein signifikanter Effekt.	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.
	<u>Zusammenfassende Bewertung</u> Siponimod hat einen dem Wirkstoff Fingolimod vergleichbaren Wirkmechanismus. Die Wirkung auf entzündliche Komponenten der MS, die auch bei früher SPMS eine pathophysiologische Rolle spielt, ist durch die klinische Wirkung auf die Schubfrequenz und auf die radio-logisch ermittelte Läsionslast belegt. Eine Wirkung auf die degenerative Komponente ist aber bisher nicht belegt. Die AkdÄ stimmt den Aussagen des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Siponimod für die vom G-BA festgelegten Subpopulationen zu.	
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht bei beiden Fragestellungen keinen Zusatznutzen für Siponimod.	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose – Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, gültig bis 29. September 2017.
2. Correale J, Gaitan MI, Ysrraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 2017; 140: 527-546.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183-193.
4. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin* 2009; 17: 12-18.
5. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Berlin, 7. Dezember 2017.
6. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt* 2014; 85: 990-998.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Mayzent® 0,25 mg/2 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2020.
8. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al.: Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263-1273.
9. European Medicines Agency (EMA): Mayzent® - Siponimod: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). Amsterdam, 14. November 2019.
10. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
11. Selmaj K, Li DK, Hartung HP et al.: Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 756-767.
12. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Mayzent – Siponimod). Application number 209884Orig1s000: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209884Orig1s000SumR.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). 26. März 2019.
13. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
14. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.

5.3 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Siponimod / Mayzent®
Stellungnahme von	Biogen <i>GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.05.2019 wurde für Siponimod (Mayzent®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 915) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf folgende Anwendungsgebiete: • „Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).“ [1] Die Firma Biogen GmbH vertreibt mehrere Arzneimittel, die zur Behandlung der schubförmigen bzw. schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen sind (Avonex®, Plegridy®, Tecfidera®, Tysabri®). Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Mayzent® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.	
Bewertung und Berücksichtigung von Endpunkten Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes Das IQWiG hat in seiner Bewertung den Endpunkt ‚Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub‘ ergänzend zur Bewertung des Endpunktkomplexes Krankheitsschübe herangezogen. Zudem wird der Endpunkt ‚bestätigte Krankheitsschübe‘ der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome /	Im Vordergrund der sekundär progredienten Multiplen Sklerose

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Folgekomplikationen zugeordnet. Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die meist zu einer bleibenden Behinderung führt [2; 3]. Die Schubraten sind dabei im frühen Erkrankungsverlauf generell meist höher als in späteren Phasen. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich nach einem Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens einen Punkt auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Skala [4]. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [5]. Jede Art von Schub stellt ein schwerwiegendes Symptom bzw. mindestens eine schwerwiegende Folgekomplikation dar. Je länger ein Schub bzw. der erste Schub verhindert werden kann, desto langsamer ist die Progression der Erkrankung zu erwarten. Anmerkung Biogen: Biogen spricht sich dafür aus, dass die Endpunkte	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.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Krankheitsschübe“ und „bestätigte Krankheitsprogression“, jeweils erhoben über die EDSS-Skala und die jeweiligen Funktionssysteme, regelhaft in den MS-Bewertungsverfahren berücksichtigt werden. Sie sollten in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen einbezogen und damit bei der entsprechenden Ableitung zum Zusatznutzen stärker gewichtet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35 Z. 27ff	„Eine Subgruppenanalyse zu diesem Merkmal zeigt, dass die in der Studie EXPAND beobachteten Krankheitsschübe fast ausschließlich bei Patientinnen oder Patienten beobachtet wurden, die vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten hatten (siehe Abbildung 4 in Anhang C). Dies deutet darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Insgesamt sind daher die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ergibt sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ Anmerkung: In der jährlichen Schubrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden	Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Daraus lässt sich insgesamt ein Effekt zugunsten von Siponimod + BSC ableiten. Der Feststellung des IQWiGs hinsichtlich der Tatsache, dass vorwiegend die Patienten, Krankheitsschübe erleiden, die vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten hatten, und es sich um solche Schübe handelt, die durch eine vorangegangene Therapie erfolgreich unterdrückt worden sind, ignoriert den trotz dessen vorliegenden statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Siponimod. Innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung durften keine Schübe aufgetreten und keine Kortikosteroid-Behandlung erfolgt sein. Zudem gab es folgende klare Einschlusskriterien bezüglich der Vorbehandlung in der Studie EXPAND: Nicht erlaubte Vorbehandlung: • Fingolimod innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung oder über einen Zeitraum > 6 Monate	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. Die Vortherapie der SPMS-Patienten stellt 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

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Immunglobuline i. v. oder Dimethylfumarat innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung • Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung • Natalizumab oder Immunsuppressiva / Chemotherapeutika innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung • Cyclophosphamid innerhalb von 1 Jahr vor Randomisierung • Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab oder Cladribin innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung • Mitoxantron innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, oder bei Nachweis einer Kardiotoxizität infolge einer Mitoxantron-Gabe oder bei einer kumulierten Mitoxantron-Gabe $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ • Teriflunomid innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (außer die Plasmakonzentration ist 0 oder ohne biologische Relevanz) oder innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung bei erfolgreich	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

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführter beschleunigter Elimination entsprechend der Fachinformation • Alemtuzumab Erlaubte Begleitbehandlung: • i. v. Kortikosteroide (Methylprednisolon 3 – 5 Tage bis zu 1000 mg/Tag) zur Behandlung eines Krankheitsschubs • Therapien zur Symptomkontrolle • Fampridin bei bestehender stabiler Dosierung vor Studienbeginn Nicht erlaubte Begleitbehandlung: • Immunsuppressiva / Chemotherapeutika • Immunmodulierende monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab und Alemtuzumab) • andere immunmodulatorische oder den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapeutika • Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte	unterdrückt worden waren.

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebendimpfstoffe bis zu 1 Woche nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation starke CYP2C9-Induktoren ab 4 Wochen vor der Initialdosis der Studienbehandlung Es gibt aus den vorliegenden Daten keinen Hinweis darauf, dass sich in der erlaubten Vorbehandlung starke Gruppenunterschiede ergeben. Das IQWiG stellt hierzu fest: <i>„Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar.“ (S. 21)</i> Im Siponimod + BSC-Arm haben 84 % und im Placebo + BSC-Arm 72 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten. Vorgeschlagene Änderung: Da sich die Herkunft der Schübe nicht eindeutig klären lässt, die erlaubte Vorbehandlung klar geregelt war und es keinen Hinweis auf relevante Gruppenunterschiede in der erlaubten Vorbehandlung vorliegen, sollte der statistisch signifikante Unterschied in der jährlichen Schubrate zum Vorteil von	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Siponimod + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC für die Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt werden.	

(Literaturverzeichnis)

1. Novartis Europharm Limited 2020. Fachinformation Mayzent® 0,25 mg/- 2 mg Filmtabletten, Stand: April 2020.
2. Compston, A. & Coles, A. 2002. Multiple sclerosis. *Lancet*, 359, 1221-31.
3. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L. & Milanov, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.*, 13, 700-22.
4. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 255, 280-7.
5. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 133, 1914-29.

5.4 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	04.06.2020
Stellungnahme zu	Siponimod / Mayzent® (2020-02-15-D-513)
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit <i>Ozanimod</i> vertreibt Celgene künftig ein neues, orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Therapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose. Celgene beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Siponimod, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der Multiplen Sklerose und damit auch für zukünftige Produkte wie <i>Ozanimod</i> von allgemeiner Bedeutung sind.	
Therapeutischer Bedarf in der SPMS Der überwiegende Teil der Multiple Sklerose (MS) Patienten wird zu Beginn der Erkrankung mit einer schubförmig remittierenden MS (RRMS) diagnostiziert. Nach einem Zeitraum von 15-20 Jahren, nimmt die MS Erkrankung bei den meisten Patienten einen chronisch progredienten Verlauf und geht in die sekundär progrediente MS (SPMS) über.¹ Diese ist gekennzeichnet durch ein chronisches Fortschreiten der Erkrankung mit oder ohne aufgesetzte Schübe, wobei Schübe von abnehmender Bedeutung sind. Die effektive Therapie der progredienten Erkrankung gestaltet sich als schwierig: Im progressiven Stadium der MS rücken neurodegenerative Pathomechanismen in den Vordergrund, denen derzeit mit den klassischen immunmodulatorischen Medikamenten nicht oder nur unzureichend begegnet werden kann.^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} Unterschieden wird zwischen SPMS mit und ohne Krankheitsaktivität wobei hier, analog zur RRMS, Krankheitsaktivität in Form von Schüben oder MS-typischen Läsionen vorliegen kann (siehe auch Lublin-Kriterien²). Insbesondere für	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit aktiver Erkrankung ist eine effiziente krankheitsmodifizierende Therapie essenziell, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern oder hinauszögern zu können. Mit Siponimod ist erstmalig ein spezifisch für diese Patientenpopulation entwickeltes Medikament zugelassen worden, das die Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo deutlich verlangsamt ³ .	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.39	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> <u>Anmerkung:</u> Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Krankheitsschübe <i>Der pU präsentiert im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Informationen, die eine Einschätzung der Schwere der bestätigten Krankheitsschübe erlauben, obwohl laut Studienprotokoll anhand definierter Kriterien zu begleitenden Änderungen im EDSS eine Einschätzung des Schweregrades eines Schubes erfolgen sollte. Zudem war eine Auswertung der jährlichen Schubrate z. B. zu Schüben mit Bedarf einer Hospitalisierung vorgesehen.</i> <i>Darüber hinaus zeigt das Ergebnis zum Endpunkt des Schweregrads der Behinderung mittels MSFC (z-Score) weder einen Vor- noch Nachteil von Siponimod + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch daraus lässt sich nicht ableiten, dass die Mehrzahl der bestätigten Krankheitsschübe per se schwer war. Daher wird der Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.</i> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Celgene ist der Auffassung, dass der Endpunkt Krankheitsschübe der Endpunktkategorie schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation zuzuordnen sind. Diese Einschätzung gilt übergreifend für die Indikation der Multiplen Sklerose und unabhängig von den im Dossier präsentierten Daten zu Siponimod. Charakter von Krankheitsschüben Ein Schub wird definiert als das Auftreten neuer oder die Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinisch neurologischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch Untersuchung objektiviert werden können. Die Ausfälle / Symptome müssen dabei a) mindestens 24 Stunden anhalten, b) mit einem Zeitabstand von 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und c) nicht durch Änderung der Körpertemperatur oder durch Infektion erklärbar sein.⁴ Die mit dem Schub einhergehenden Symptome der MS Patienten sind vielfältig. Je nach betroffenem funktionellen System leiden die Patienten an Muskelpastiken und Lähmungen, haben Beschwerden und Symptome im Bereich der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktionen oder Sehstörungen in Form von Visusminderung oder Doppelbildern.⁵ MS-Patienten sind durch Schmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung und neuropsychologische Symptome wie Depression beeinflusst. Kognitive Beeinträchtigungen sind bei bis zu 70% der SPMS-Patienten	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachweisbar.⁶ Bereits in Frühphasen der Erkrankung leiden betroffene Patienten an verminderter Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung oder Einschränkungen im begrifflichen und abstrakten Denken, was die Ausführung von komplexen Aufgaben beeinträchtigt und Betroffene insbesondere im Arbeitsalltag behindert.^{7,8} Die Schubsymptomatik ist in ihrer Bandbreite durchweg als schwerwiegend einzustufen. Aus medizinischer Perspektive kann keines der MS-spezifischen Symptome als leicht oder geringfügig betrachtet werden. Die Bewertung des IQWiG die Schübe einhergehend mit ihrer Schubsymptomatik als nicht schwerwiegend zu klassifizieren ist vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht. Auswirkung von Krankheitsschüben auf die erfasste Behinderungsprogression Die Beurteilung der Schubsymptomatik zur Klassifizierung der Endpunktkategorie anhand des Schweregrads der Behinderung mittels MSFC (z-Score) ist aus Sicht von Celgene zudem in Inhalt und Methode nicht geeignet. Der 1999 entwickelte MSFC besteht aus insgesamt drei Komponenten, die die Funktionsfähigkeit unterschiedlicher Domänen testen.⁹ Im Einzelnen werden mit dem MSFC durch das Gehen einer kurzen Strecke (Timed 25-Foot Walk [T25FW]) die	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Funktion der unteren Extremitäten, durch die Durchführung eines Steckbrett-Tests (9-Hole Peg Test [9HPT]) die Funktion der oberen Extremitäten und mit Hilfe eines Aufmerksamkeits-/Konzentrationstests (Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT]) die kognitiven Funktionen bestimmt.¹⁰ Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten werden nach der Messung in einen z-Score umgerechnet, d. h. standardisiert, und anschließend zu einem MSFC-Gesamt-Score zusammengefasst. Es ist nicht anzunehmen, dass die Bandbreite der Schubsymptomatik über den MSFC erfasst und beurteilt werden kann. So ist es wahrscheinlich, dass Defizite in der (1) qualitativen Erfassung schwerwiegender Schubsymptomatik als auch in der (2) quantitativen Beurteilung vorliegen. (1) Die mit dem Schub einhergehenden Symptome der MS-Patienten sind vielfältig. Je nach betroffenem funktionellen System leiden die Patienten an Muskelspastiken und Lähmungen, haben Beschwerden und Symptome im Bereich der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktionen oder Sehstörungen in Form von Visusminderung oder Doppelbildern.^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} MS-Patienten sind durch Schmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung und neuropsychologische Symptome wie Depression beeinflusst. Kognitive Beeinträchtigungen sind bei bis zu 70% der SPMS-Patienten nachweisbar (siehe oben).^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} Der MSFC erfasst über seine drei Komponenten nur einen Teil der	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	funktionellen Systeme, bei denen es im Rahmen eines Schubes zur Verschlechterung kommen kann. Relevante Verschlechterungen zum Beispiel der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktion oder Sehstörungen in Form von Visusminderung oder Doppelbildern können mit dem MSFC nicht erfasst werden. Damit kann der MSFC nur ein unvollständiges Bild über die akute Schubsymptomatik liefern. (2) Auch quantitativ kann für die Evaluation der Schubsymptomatik hinsichtlich Ihrer Schwere aus den vorliegenden Ergebnissen zu Siponimod zum MSFC nicht notwendiger Weise ein Rückschluss gezogen werden. Zum einen misst der MSFC keine akuten Ereignisse: Das Auftreten und die Erfassung des Krankheitsschubes müssen zeitlich nicht mit der Erhebung des MSFC zusammenfallen. Da die Schubsymptomatik sich zurückbilden kann, führt sie nicht zwangsläufig zu einem dauerhaften Schaden d.h. einer bestätigten Behinderungsprogression mittels MSFC welche im Längsschnitt erfasst werden würde. Zum anderen stellt der MSFC immer eine Durchschnittsbetrachtung dar: In den Mittelwert fließen hierbei die Ergebnisse von Patienten mit und ohne Schübe ein. Selbst wenn die Ergebnisse des MSFC Rückschlüsse zur Schubschwere zuließen, würden in der Mittelwertbetrachtung die Ergebnisse der Patienten mit Schub durch die Ergebnisse der Patienten ohne Schub „verschleiert“. Die	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Betrachtung des MSFC übergreifend als Approximation der Schubschwere unter Berücksichtigung der MSFC-Ergebnisse für Patienten ohne Schübe ist als nicht zielführend anzusehen. Zusammenfassend ist nicht gegeben, dass sich die Schubsymptomatik einwandfrei auf Basis der Ergebnisse zur Behinderungsprogression gemessen mittels MSFC beurteilen lässt. Die Bewertung des IQWiG, die Schübe einhergehend mit ihrer Schubsymptomatik als nicht schwerwiegend zu klassifizieren, ist vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.	

Literaturverzeichnis

1. Faissner et al. (2019): Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies, in: Nature Reviews Drug Discovery (18),905-922 (2019).
2. Lublin F.D. (2014): New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification, in: European Neurology (72), Suppl 1: 1-5 (2014).
3. Novartis Pharma GmbH (2020): Fachinformation Mayzent®, Stand: Februar 2020. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, S2e-Leitlinie, Januar 2012, Ergänzung 2014. [Zugriff: Derzeit nicht abrufbar]. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplensklerose>
5. Schmidt et al. (2017): Multiple Sklerose. 7. Auflage.
6. Grzegorski T., Losy J. (2017): Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research, in: Rev. Neurosci. 28 (8): 845-860.
7. Coyle P.K. (2016): Symptom Management and Lifestyle Modifications in Multiple Sclerosis, in: Continuum (Minneap Minn) 2016; 22 (3):815–836.
8. Sterz et al. (2016): Employment-associated factors in multiple sclerosis: Results of a cross-sectional study in Germany, in: Edorium J Disabil Rehabil 2016; (2):24–33.
9. Fischer et al. (1999): The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 5(4):244-50.
10. Meyer-Moock et al. (2014): Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC neurology; 14:58.

5.5 Stellungnahme Brigitte Wildemann, Prof. Dr. med., Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	03.06.2020
Stellungnahme zu	Siponimod (Mayzent®)
Stellungnahme von	<i>Brigitte Wildemann, Prof. Dr. med., Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) möchte ich zur Nutzenbewertung von Siponimod (Mayzent®) vom 13.05.2020 durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Stellung nehmen. Allgemeine Anmerkungen Der orale Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator Siponimod (Mayzent®) wurde im Januar 2020 für die Therapie von Patienten mit aktiver, d.h. durch Schübe oder entzündliche Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) gekennzeichneteter sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) zugelassen und ist seit Februar 2020 im Handel. In der Zulassungsstudie EXPAND, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod bei Patienten mit SPMS überprüfte (Siponimod-Arm: 1651 Patienten, Placebo-Arm: 546 Patienten), erreichten im Verlauf von 21 Monaten (Median) 288/1096 (26,3%) der Teilnehmer im Verum-Arm und 173/545 (31.7%) der Teilnehmer im Placebo-Arm den primären Endpunkt (nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, erhoben anhand der EDSS-Skala) entsprechend einer 21% Risikoreduktion. Bzgl. der sekundären Endpunkte reduzierte Siponimod das über 6 Monate anhaltende Fortschreiten von Behinderung (19,9% versus 25%; HR 0,74, 95% CI 0,60-0,92) und die jährliche Schubrate (0,16 versus 0,07 (rate ratio 0,43; 95% CI 0,34-0,59). Das Vorliegen einer aktiven Erkrankung ging hierbei mit größeren Therapieeffekten einher. Desweiteren wurden positive Effekte beobachtet für die MRT-Endpunkte Krankheitsaktivität und Hirnvolumenverlust, dagegen nicht für den Endpunkt Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit (erfasst mit dem 25-Fuß-Gehtest) (1).	

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung IQWiQ-Nutzenbewertung vom 13.05.2020 Das IQWiQ sieht in beiden geprüften Teilpopulationen der EXPAND-Studie, keinen Zusatznutzen für Siponimod gegenüber der durch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). In Teilpopulation 1 (590 erwachsene Patienten mit SPMS und aufgesetzten Schüben) kann ein Zusatznutzen nicht überprüft werden, da zu den ZVT Interferon (IFN)-beta und Ocrelizumab keine relevanten Studien vorliegen, weshalb der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft wird. In Teilpopulation 2 (189 erwachsene Patienten ohne aufgesetzte Schübe in den 2 Jahren vor Studieneinschluss, jedoch mit Aktivität gemessen an Kontrastmittel-anreichernden Läsionen in der MRT), sieht das IQWiQ ebenfalls keinen Zusatznutzen gegenüber Best supportive Care (BSC), obwohl die Studienergebnisse einen Vorteil für den Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)“ gegenüber Placebo zeigen (2). SPMS aus klinischer Perspektive Die EXPAND-Studie ist die erste und einzige große Studie, die für den Wirkstoff Siponimod relevante, wenngleich moderate Therapieeffekte bei Patienten mit SPMS und bereits fortgeschrittener krankheitsbedingter Behinderung zeigt. Dies ist gerade in dieser Population besonders bemerkenswert und als Erfolg zu werten, da jede bestätigte Behinderung den irreversiblen Verlust von neuronalem Gewebe widerspiegelt und deshalb jedwede Verzögerung einer weiteren Behinderungsprogression für Patienten, die in ihrer Mobilität und Alltagsbewältigung bereits deutlich eingeschränkt sind, Linderung und Fortschritt bedeutet. Ein Effekt auf das Fortschreiten neurologischer Behinderung konnte bei Patienten mit SPMS bisher nur in der europäischen IFN-beta-1b-Studie, in die 718 Patienten mit SPMS	

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschlossen wurden, aufgezeigt werden, wobei dieser Effekt in der nachfolgenden nordamerikanischen IFN-beta-1b-Studie mit 939 teilnehmenden Patienten sowie auch in einer weiteren Studie mit IFN-beta-1a (618 Teilnehmer) nicht bestätigt werden konnte (3-5). Mitoxantron, dessen Wirksamkeit bei Patienten mit SPMS in der MIMS-Studie (194 Patienten) überprüft wurde, gilt aufgrund der Sicherheitsrisiken (Kardiotoxizität, therapieinduzierte Leukämien) inzwischen nur noch als Reservemedikament und ist nach den in Kürze verfügbaren Leitlinien bei SPMS ohne Schübe und ohne Aktivität in der MRT nicht mehr zum Einsatz empfohlen (Anmerkung als Leitlinien-Autorin). In den Zulassungsstudien für Cladribin und Ocrelizumab bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS waren Patienten mit SPMS in der Minderzahl, sodass die Nutzenbewertung in dieser Population als eingeschränkt zu bewerten ist. Darüberhinaus hat Siponimod im Hinblick auf den Applikationsmodus (oral) Vorteile gegenüber IFN-beta (subkutane Applikation) und im Hinblick auf den Wirkmechanismus (rasches Sistieren der pharmakologischen Effekte nach Pausieren oder Absetzen der Substanz) Vorteile gegenüber Cladribin, Ocrelizumab und Mitoxantron (jeweils prolongierte Effekte auf Lymphozytenzahl/-Proliferation). Im Zusammenhang mit der Bewertung der in der EXPAND-Studie erhobenen Daten ist außerdem hervorzuheben, dass eine post-hoc Analyse von zwei großen Studien bei Patienten mit progredienter MS (SPECTRIMS, PROMISE) zeigte, dass der Effekt von IFN-beta-1a bzw. GA verzögert, nämlich erst binnen 2-2½ Jahre nach Studienbeginn einsetzt. Dies unterstreicht, dass es insbesondere bei progredienten Formen der MS mehrere Jahre dauern kann, bis ein Medikament wirksam wird und die Beobachtungszeit in den Kernphasen randomisierter klinischer Studien gerade was den Endpunkt „Fortschreiten der	

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behindeung“ betrifft, in der Regel zu kurz ist (6). Ad Nutzenbewertung des IQWiQ zu Teilpopulation 2 Die vorteilhaften Therapieeffekte von Siponimod versus BSC hinsichtlich des Auftretens bestätigter Krankheitsschübe im Studienverlauf und die Zeit bis zum ersten Schub wird nicht als Zusatznutzen anerkannt, da fast alle Schübe bei Patienten, die vor Einschluss in die EXPAND-Studie eine verlaufsmodifizierende Vorbehandlung erhalten hatten, vorkamen (13/127 [10,2%] Patienten im Siponimod-Arm [mit Vortherapie: 13/107, ohne Vortherapie 0/20]; 12/61 [19,7%] Patienten im Placebo-Arm [mit Vortherapie 11/44, ohne Vortherapie 1/17]). Deshalb wird argumentiert, dass die im Studienverlauf dokumentierten Schübe durch die Vortherapie unterdrückt worden seien. Diese Argumentation muss kritisch hinterfragt werden und bedarf zur eventuellen Entkräftung ergänzender Daten die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) gegebenenfalls nachgereicht und nachfolgend neu bewertet werden können: 1. <i>Die genaue Dauer der Vortherapie und die Dauer der Therapiepause vor Studieneinschluss</i> 2. <i>Der Grund des Therapieabbruchs (z.B. mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen)</i> Es ist zu vermuten, dass sowohl die Dauer als auch der Zeitpunkt des Abbruchs der Vortherapie und damit die Länge der Therapiepause vor Studieneinschluss Schwankungen unterlagen. Je länger die Vortherapie zurückliegt, desto unwahrscheinlicher ist deren Einfluss auf Schubereignisse im Verlauf der EXPAND-Studie. Die gerade anlässlich der virtuell stattfindenden Konferenz	Die Vortherapie der SPMS-Patienten stellt 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-

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der European Academy of Neurology (EAN) vorgestellten Daten zur Wirksamkeit von Siponimod in der Extensionsphase der EXPAND-Studie zeigen anhaltende Effekte auf die Schubrate, was die Argumentation des IQWiQ weiter entkräftet (7). Aus klinischer Sicht ist außerdem anzumerken, dass die Wiederaufnahme einer Vortherapie, die zum Beispiel wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgesetzt wurde, in der Praxis weder aus Sicht der Patienten noch der behandelnden Ärzte kaum zu rechtfertigen ist. Im Hinblick auf die Schubschwere, die in der EXPAND-Studie nicht ausgewertet wurde, gilt aus klinischer Sicht ebenfalls zu bedenken, dass gerade bei Patienten mit SPMS, die bereits einen hohen Grad an neurologischer Behinderung aufweisen, auch milde Schübe zu einer alltagsrelevanten weiteren Verschlechterung der Lebensqualität führen können. Referenzen 1. Kappos L et al., Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018;391:1263-1273 2. IQWiQ: Siponimod (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Stand 13. Mai 2020 https://www.iqwig.de/download/A20-10_Siponimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf 3. European Study Group in IFN-b-1b in SPMS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491-1497 4. Panitch H et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. Neurology 2004;63:1788-1795 5. SPECTRIMS Study Group: Randomized Controlled Trial of Interferon- beta-1a in	Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren.

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Secondary Progressive MS: Clinical Results. Neurology 2001;56:1496-1504 6. Sormani MP, Giovannoni G. Therapeutic lag: is treatment effect delayed in progressive MS?ECTRIMS Online Library; 147057; 215 7. https://www.eanvirtualcongress.org/#!/resources/long-term-efficacy-of-siponimod-treatment-for-up-to-5-years-in-patients-with-secondary-progressive-multiple-sclerosis-analysis-of-the-expand-extension-study	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

**5.6 Stellungnahme PD Dr. med. Olaf Hoffmann, Chefarzt der Klinik für Neurologie,
Alexianer St. Josefs-Krankenhaus**

Datum	04.06.2020
Stellungnahme zu	Siponimod/Mayzent®
Stellungnahme von	PD Dr. med. Olaf Hoffmann Chefarzt der Klinik für Neurologie Alexianer St. Josefs-Krankenhaus Allee nach Sanssouci 7 14471 Potsdam

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. O. Hoffmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Fragestellung 2: Für die Patientengruppe ohne aufgelagerte Schübe in den vorangehenden 2 Jahren wurde <i>Best Supportive Care</i> (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Ca. 75 % der Patienten waren mit krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) vorbehandelt. Es ist unbekannt, wann die vorangehende DMT beendet wurde. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird argumentiert, dass in der Placebogruppe aufgetretene Schübe durch die vorherige DMT verhindert wurden, so dass ein Zusatznutzen von Siponimod nicht belegt sei. Aus meiner Sicht sollte sich der G-BA dieser Argumentation nicht anschließen, da sie über den aktuellen Gegenstand hinaus Therapieentscheidungen beeinflussen könnte. Der Sichtweise des IQWiG folgend müsste bei schubfreier SPMS eine bestehende DMT (zeitlich unbegrenzt?) fortgesetzt werden, um wieder auftretende Schübe zu vermeiden. Tatsächlich ist aber die Fortsetzung einer DMT zu hinterfragen, wenn Patienten unter einer DMT anhaltend schubfrei sind und eine nicht durch fokal-entzündliche Krankheitsaktivität erklärbare Progression zeigen. Zu bedenken sind hierbei die mehrheitlich fehlende Indikation bei SPMS, die im konkreten Fall unzureichende Wirksamkeit auf die schubunabhängige Progression sowie die Therapierisiken und -kosten. Übereinstimmend mit der Festlegung des G-BA halte ich für die in der Fragestellung 2 diskutierten Patienten also nicht die <i>Beibehaltung einer DMT</i>, sondern den <i>Wechsel zu BSC</i> für die zweckmäßige Vergleichstherapie.	Die Vortherapie der SPMS-Patienten stellt 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 für das primäre Therapieziel der SPMS im Endpunkt

Stellungnehmer: PD Dr. O. Hoffmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die weitestmögliche Unterdrückung fokal-entzündlicher Krankheitsaktivität stellt das relevante Therapieziel in der frühen Krankheitsphase (CIS/RRMS) dar. In der Frühphase eingesetzte hochwirksame DMT verringern wahrscheinlich das Risiko des späteren Überganges in eine SPMS [1]. Schon in der schubförmigen Phase tritt ein wesentlicher Anteil von Behinderungszunahme jedoch schubunabhängig auf [2,3]. Häufigkeit, Schwere und Bedeutung von Schüben für die langfristige Behinderungszunahme nehmen im Verlauf der SPMS therapieunabhängig ab [4]. In der zur Fragestellung 2 gehörenden Population lag die Schubrate in der Placebogruppe bei nur 0.14 pro Jahr. Bei Behandlern und Entscheidungsträgern sollte daher nicht der Eindruck entstehen, dass bei anhaltend schubfreier SPMS ein Risiko wieder auftretender Schübe der richtungsbestimmende Gedanke bei der Therapieentscheidung sein sollte. Eine Reduktion des Risikos der Behinderungsprogression durch Siponimod ist mit Blick auf die vordefinierten Subgruppenanalysen in EXPAND vor allem dann anzunehmen, wenn Patienten früh im Verlauf der SPMS bei noch bestehender entzündlicher Aktivität behandelt werden. Wenn bei fortschreitender SPMS das weitere Ausbleiben von Schüben als relevantes Erfolgskriterium der DMT aufgefasst wird, würde dies bei Patienten, bei denen aufgrund von Progression und bildgebenden Merkmalen die Indikation zur Umstellung auf Siponimod gegeben ist, den Therapiebeginn verzögern und die Erfolgschancen verringern. Dies wäre auch insofern nicht gerechtfertigt, als Schübe und kontrastmittelaufnehmende Läsionen gleichwertige Zeichen der entzündlichen Aktivität darstellen [5]. Auch wenn aufgelagerte Schübe vermutlich die langfristige Behinderungszunahme bei SPMS weniger beeinflussen [4], können sie kurzfristig mit erheblicher Morbidität verbunden sein. Insofern stellt die	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.

Stellungnehmer: PD Dr. O. Hoffmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachgewiesene Schubratenreduktion einen klinisch relevanten Nebennutzen von Siponimod dar. Dieser Nutzen wäre sogar besonders relevant, wenn bei einer Umstellung über einen protektiven Effekt der vorherigen DMT diskutiert wird.	

Literaturverzeichnis

1. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2019;76(5):536-541. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4905. Online: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/10.1001/jamaneurol.2018.4905>
2. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Relapse-associated worsening and progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis in the Phase III OPERA I and OPERA II studies. ECTRIMS 2018; P547. Online: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228391/ludwig.kappos.relapse-associated.worsening.and.progression.independent.of.html>
3. USCSF MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 2019;85(5):653-666. doi:10.1002/ana.25463. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30851128/>
4. Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, et al. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2019;1352458519848090. doi:10.1177/1352458519848090. Online: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458519848090>
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83:278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560. Online: <https://n.neurology.org/content/83/3/278>

5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	29.05.2020
Stellungnahme zu	Siponimod/Mayzent®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der am 15. Mai 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung von Siponimod zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das laufende Forschungsprogramm von Janssen zum Wirkstoff Ponesimod (Evivory®) adressiert ungedeckte medizinische Bedarfe bei schubförmiger- remittierender Multipler Sklerose (RRMS).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Unterdrückte Krankheitsschübe durch vorangegangene MS-Therapie		
IQWiG Bericht S. 6	Anmerkung durch das IQWiG: „Es haben ca. 3 Viertel der Patientinnen und Patienten eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten und es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn diese Therapie abgesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse zu diesem Merkmal deutet darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapieerfolgreich unterdrückt worden waren. Insgesamt sind daher die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar.“ (1) Anmerkung Janssen-Cilag: In der vorliegenden Nutzenbewertung von Siponimod wird der Anteil der Patienten mit Krankheitsverlauf modifizierenden MS-Therapien in beiden Armen dargestellt. Diese Anteile scheinen in beiden Armen vergleichbar und weisen keine großen Unterschiede auf. Somit liegt keine Verzerrung durch Confounding vor. Ebenso wenig liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation vor wie im Anhang C der Nutzenbewertung zu sehen ist. Daher ist unklar aus welchem Grund schlussgefolgert	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird, dass die beschriebenen Ergebnisse zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe nicht aussagekräftig sind. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt sollte in der Bewertung berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 915 - Siponomod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [cited 2020 15.05.2020]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3527/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Siponimod_D-513.pdf.

5.8 Stellungnahme Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)

Datum	04.Juni 2020
Stellungnahme zu	Siponimod (Mayzent)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Ralf Linker</i> Direktor Neurologische Universitätsklinik Regensburg Universitätsstr. 84 93055 Regensburg Im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ralf Linker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Immuntherapie der sekundär-chronisch progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) stellt weiterhin eine der größten Herausforderungen in der MS-Behandlung dar. Trotz der vielen neuen immunmodulatorischen Therapieansätze für die schubförmige MS (RRMS) zeigen viele der bei der RRMS z.T. hochwirksamen Präparate für die SPMS entweder keine Wirksamkeit (Natalizumab), besitzen trotz formaler Zulassung nur inkonsistente bzw. sehr eingeschränkte Effekte (beta Interferone) oder bringen möglicherweise sehr schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich (Mitoxantron) (1-3). Diese grundsätzlichen Überlegungen belegen einen großen „unmet need“ in der Therapie unserer SP-MS Patienten und machen Studien zu neuen Immuntherapeutika wie Siponimod in dieser Indikation hochwillkommen.	
Die zulassungsrelevante EXPAND Studie, die Siponimod gegenüber Placebo an über 1650 Patienten getestet hat, erbrachte in einem klassischen SPMS Patientenkollektiv signifikante Effekte auf die Behinderungsprogression, die Schubrate, auf MRT Parameter der Entzündung und die Hirnatrophie sowie auch den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Test als Parameter für die Kognition (4). Seit Januar 2020 hat Siponimod eine positive Empfehlung der EU Kommission für die aktive SP-MS erhalten (Schübe und/oder kernspintomographische Aktivität in Form von Kontrastmittelaufnahme bzw. neuen/sich vergrößernden T 2 Läsionen).	
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ralf Linker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(IQWiG) definiert in seiner Stellungnahme vom 13.05.2020 gemäß § 35a SGB V zwei Fragestellungen zur frühen Nutzenbewertung von Siponimod. Dies sind erwachsene SP-MS Patienten mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität - Fragestellung 1: Mit aufgesetzten Schüben - Fragestellung 2: Ohne aufgesetzte Schübe	
Hierbei sind die Einlassungen zu Fragestellung 1 weitestgehend unstrittig.	
Zu Fragestellung 2 wird die Gruppe der Patienten der SP-MS Patienten ohne klinischen Schub in den zwei Jahren vor Studieneinschluss, aber Aktivität in der Bildgebung bei Baseline betrachtet. Dies sind nur 11.6% der EXPAND Patienten im Siponimod Arm und 11.2% der Patienten im Placebo Arm. Hiervon waren ca. 75% der Patienten zuvor mit Immuntherapien behandelt. In dieser Subgruppe zeigt Siponimod gegenüber Placebo einen signifikanten Effekt auf die jährliche Schubrate, nicht aber auf andere Endpunkte. Das IQWiG sieht auch für Schübe keinen Zusatznutzen für Siponimod, da sich der Effekt auf die Schubschwere nicht in der	

Behinderungsprogression niederschlägt und die durch Siponimod verhinderten Schübe möglicherweise auch durch die vor Studienbeginn beendete Vortherapie verhindert worden wären.	
---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Linker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die hohe Granularität der Nachfragen mit Betrachtung kleiner Subgruppen wird der umfassenden klinischen Problematik der SP-MS Patienten im Alltag grundsätzlich nicht vollständig gerecht. Vorgeschlagene Änderung: ---	
	Anmerkung: Es ist davonzugehen, dass vom IQWiG in seinen Betrachtungen eine relevante Subgruppe der SP-MS betrachtet wird, für die im klinischen Alltag aktuell keinerlei zugelassene Immuntherapie verfügbar ist. Vorgeschlagene Änderung: ---	

S. 8 Z8 ff	Anmerkung: Der signifikante Effekt von Siponimod auf bestätigte Krankheitsschübe in Fragestellung 2 ist klinisch relevant, da Schübe in der SP-MS Population grundsätzlich bei ca. 30-35% der SP-MS Patienten auftreten und solche Schübe das Risiko eines Voranschreitens der Behinderung erhöhen (5). In der Kohorte von Patienten mit Progression Vorgeschlagene Änderung: Siponimod hat klinisch einen Zusatznutzen auf Schübe in der Population zu Fragestellung 2.	
	Anmerkung: Vor allem in den ersten Jahren der Erkrankungsprogredienz sind Schübe ein wichtiger Marker für die kurzfristige Behinderungsprogression bei der SP-MS (6). Bei der SP-MS sind Schübe aus der klinischen Erfahrung in der Regel schwer, da sie sehr häufig die Motorik betreffen. Die Argumentation, dass Effekte von Siponimod auf schwere Schübe in jedem Fall auch auf die Gesamtbehinderung gemessen anhand des EDSS sichtbar sein müsste, ist aufgrund der geringen Trennschärfe des EDSS in den Bereichen von 5.0-7.0, wie in der EXPAND Studie mit einem medianen EDSS von 6.0 vor allem untersucht, nicht zwingend stichhaltig (7). Dennoch spielen Schübe für die Lebensqualität unserer MS Patienten in jeder Erkrankungsphase eine wichtige Rolle (8). Vorgeschlagene Änderung: Die Kritik, dass Effekte auf Behinderung via Schübe in jedem Fall auch auf die Gesamtbehinderung gemessen anhand des EDSS sichtbar sein muss, ist zurückzunehmen.	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.

S.6 Z 26ff S.7 Z 1ff	Anmerkung: Im für die EXPAND Studie relevanten EDSS Bereich von 5.0-7.0 wird eine formale Erkrankungsprogression anhand des EDSS fast ausschließlich durch die Beinfunktion verursacht. Die Armfunktion oder auch die Kognition sind in diesen EDSS-Stadien nicht ausreichend abgebildet, obwohl diese Domänen für unsere SPMS Patienten hochrelevant sind. Vorgeschlagene Änderung: Es ist dringend zu empfehlen, auch Daten zum Nine hole Peg Test bzw. SDMT für die Nutzenbewertung von Siponimod zu berücksichtigen. Entsprechende Daten wurden in der EXPAND Studie auch erhoben und finden klinisch nachvollziehbar Beachtung.	
S. 7, Z 31 ff	Anmerkung: Zu den immunmodulatorischen Vortherapien bei 75% der Patienten in Fragestellung 2 ist folgendes zu bemerken: (a) alle im Rahmen der EXPAND Studie möglichen Vortherapien außer beta Interferonen sind in der Situation einer nachgewiesenen SP-MS „off-label“ und können im Alltag nicht mehr angewendet werden. (b) angesichts der für den EXPAND-Studieneinschluss geforderten Behinderungsprogression liegt für die jeweilige Vortherapie in jedem Falle formal ein Therapieversagen vor, das entsprechend der MS Leitlinie des KKNMS und der DGN einen Wechsel auf eine andere Immuntherapie im Label grundsätzlich sinnvoll erscheinen lässt. Entsprechend den Überlegungen aus (a) und (b) ist die Einlassung, dass die signifikant durch Siponimod gegenüber Placebo	Insgesamt konnte 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.

	reduzierten Schübe auch genauso durch eine Vortherapie verhindert worden wären, für den Alltag nicht stichhaltig. Vorgeschlagene Änderung: Es wird empfohlen, in einer differenzierteren Betrachtung konsequenter Weise zumindest zwischen Interferon beta (als einzig zugelassener Immuntherapie für die SPMS) vorbehandelten Patienten und einer anderweitig vorbehandelten Gruppe zu unterscheiden.	
S. 6 Z 16ff und S.8 Z 1ff	Die Wirkungsdauer und wash-out Zeit der meisten Vortherapien (in EXPAND v.a. Injektionstherapien) ist sehr kurz, so dass eine Rückkehr der entzündlichen Erkrankungsaktivität oder gar ein Rebound in Form von Schüben bereits vor Studienbeginn zu erwarten gewesen wäre. Schübe vor Studieneinschluss waren in der hier betrachteten Subpopulation aber expressis verbis nicht möglich. Vorgeschlagene Änderung: Es ist zu empfehlen, zu diesem Punkt eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Vortherapien und des therapiefreien Intervalls vor Studienbeginn in die Überlegungen mit einzubeziehen.	

S.5 Z.29ff	Anmerkung: Die Betrachtung der Mortalität als Endpunkt ist bei einer mittleren Studiendauer von 18 Monaten wie in der EXPAND Studie nicht sinnvoll. Hier ist ein Zusatznutzen grundsätzlich nicht zu erreichen, da im natürlichen Verlauf der SPMS zwar eine progrediente Einschränkung der Lebensqualität besteht, aber keine wesentliche Mortalität zu erwarten ist. Vorgeschlagene Änderung: Die Mortalität sollte in der frühen Nutzenbewertung zu Siponimod keine Rolle spielen.	
-----------------------	---	--

Literaturverzeichnis

1. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol. 2018;17(5):405-415.
2. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 18;1:CD005181.
3. Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M, Pesci I, Ghezzi A, Pozzilli C, Lugaresi A, Bellantonio P, Amato MP, Grimaldi LM, Trojano M, Mancardi GL, Bergamaschi R, Gasperini C, Rodegher M, Straffi L, Ponzio M, Comi G; Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. Neurology. 2011;77(21):1887-95.
4. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391(10127):1263-1273.
5. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Keegan BM, Pirko I, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Rodriguez M, Kantarci OH. Paz Soldán MM, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. Neurology. 2015;84(1):81-8.
6. Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, Bajoux E, Leray E, Michel L, Edan G, Kerbrat A. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2019:1352458519848090.
7. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. Lancet Neurol. 2012;11(5):467-76.
8. Maurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. Mult Scler Relat Disord. 2016;7:33-40.

5.9 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Siponimod/Mayzent – 2020-02-15-D-513
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH Alsfelder Str. 17 64289 Darmstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.05.2020 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Siponimod auf der Internetseite des G-BAs veröffentlicht. Siponimod ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, die durch Schübe oder Merkmale entzündlicher Aktivität in der Bildgebung (Kontrastmittelanreichernde T1- oder aktive T2-Läsionen) gekennzeichnet ist (1). Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator, der die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert und die Zirkulation von T-Zellen in das zentrale Nervensystem und damit die Entzündungsprozesse reduziert (1). Im eingereichten Dossier werden zwei Teilpopulationen betrachtet. In Teilpopulation A sind erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben enthalten. In Teilpopulation B sind Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe enthalten (2). Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation A ist Interferon-β 1a (IFN-β 1a), Interferon-β 1b (IFN-β 1b) oder Ocrelizumab, für Teilpopulation B sieht der G-BA die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care, BSC) vor (3). Für die Teilpopulation A liegen keine Daten vor. Für die Teilpopulation B	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden Daten der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie EXPAND im Dossier dargestellt (2).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung ohne aufgesetzte Schübe Auf Basis der aktuellenECTRIMS Leitlinie von 2018 ist für Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung ohne aufgesetzte Schübe die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC zu überprüfen. Die Zulassung von Siponimod umfasst Patienten mit SPMS, die eine Krankheitsaktivität aufweisen. Die Krankheitsaktivität kann sich durch Schübe oder durch Kontrastmittelanreichernde T1- oder aktive T2-Läsionen in der Bildgebung äußern (1). Die Teilpopulation 2 umfasst solche Patienten, die zwar keine aufgesetzten Schübe, jedoch eine Krankheitsaktivität in der Bildgebung aufweisen. Die Empfehlungen der aktuellenECTRIMS Leitlinie von 2018 (ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis) weisen für Patienten mit aktiver SPMS, unabhängig davon, ob die Krankheitsaktivität durch Schübe oder durch Bildgebung manifestiert ist, eine Behandlung mit IFN-β 1a, IFN-β 1b oder Mitoxantron aus (4). Ferner empfiehlt die Leitlinie, dass generell Patienten, die unter IFN-β eine Krankheitsaktivität aufzeigen, auf eine Behandlung mit einem effektiveren Wirkstoff umgestellt werden (4). Eine alleinige Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der	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.

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität (BSC) ist bei Patienten mit aktiver SPMS nicht angezeigt. Die vom G-BA festgelegte zVT BSC entspricht in diesem Fall nicht den Empfehlungen derECTRIMS Leitlinie. Vielmehr ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes angebracht, um individuell vorherige Therapien berücksichtigend die effektivste Therapie für Patienten mit aktiver sekundär progredienter MS wählen zu können.	
S. 26	Patientenrelevante Endpunkte Läsionslast und Hirnvolumen In der vorliegenden IQWiG Nutzenbewertung zu Siponimod werden die Endpunkte zur Läsionslast und Hirnvolumen nicht als patientenrelevante Endpunkte aufgegriffen. Die Erhebung verschiedener MRT-Parameter bietet die Möglichkeit patientenindividuell Daten zur Krankheitsaktivität, Krankheitsprogression und damit verbundener funktioneller Beeinträchtigung des Patienten abzuleiten (5). Bildgebende Verfahren tragen dazu bei, den Patienten frühestmöglich und mit größter Effizienz zu therapieren, um dem Abbau der Hirnsubstanz entgegenzuwirken und dadurch neurologischen Funktionseinschränkungen und der Minderung der Lebensqualität vorzubeugen. Aus diesem Grund sind MRT-Parameter als patientenrelevant anzusehen.	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28	Schmerzen als krankheitsspezifische Ereignisse Das IQWiG kritisiert, dass bei der Analyse der Unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Ereignissen Ereignisse zum Preferred Term Abdominalschmerz und Schmerz herausgerechnet wurden. Schmerzen sind ein sehr häufiges Symptom bei Multipler Sklerose (MS). 29-86% der Patienten mit MS leiden unter Schmerzen (6), so dass davon ausgegangen werden kann, dass Schmerzen ein Symptom der Grunderkrankung sind und damit als krankheitsspezifisches Ereignis herausgerechnet werden sollten.	

Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma, Fachinformation Mayzent® (Siponimod). Stand: April 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am 03.06.2020]
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Siponimod: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 03.06.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3523/2020-02-04_Modul4A_Siponimod.pdf
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Siponimod: Nutzenbewertung IQWiG [online]. 03.06.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3527/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Siponimod_D-513.pdf
- (4)ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis [online]. 03.06.2020. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.13536>
- (5) Tam RC, Traboulsee A, Riddehough A, Sheikhzadeh F, Li DK. The impact of intensity variations in T1-hypointense lesions on clinical correlations in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2011;17(8):949-57.
- (6) Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. Curr Neurol Neurosci Rep 2013;13:320. DOI 10.1007/s11910-012-0320-5

5.10 Stellungnahme Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Dresden

Datum	5.6.2020
Stellungnahme zu	Siponimod
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Dresden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Patienten mit aktiver SPMS, für die Siponimod nach EMA-Festlegung zugelassen ist, sind sowohl klinische Schübe als auch Progression relevant. Daher muss dann auch als Outcomeparameter in der Nutzenbewertung sowohl Progression als auch Schubaktivität berücksichtigt werden, da wir wissen, dass in dieser Gruppe substantielle Progression durch Schubresiduen entsteht.	
Ich halte die Beurteilung und die Auslassung bzgl. des Schweregrades der Schübe für nicht relevant. Ein EDSS-Kriterium zur Definierung der Schubschwere halte ich für nicht geeignet. Die Schubschwere richtet sich nach meiner klinischen Erfahrung vor allem an die noch verfügbaren cerebralen Kompensationsmechanismen, die gerade bei noch schubförmigen Patienten besser ausgeprägt sind. Insofern sehe ich jede Schubsymptomatik in einem Patientengut mit sekundärer Progression als schwerwiegend an, da die Rate der remittierenden neurologischen Defizite deutlich geringer ist als bei schubförmigen Patienten. Wir sehen, dass auch in einer Gruppe von Patienten, die in den zwei Jahren vor Studieneinschluss keine Schübe mehr haben, Schübe ein signifikantes Problem darstellen.	
Insgesamt muss noch mal darauf hingewiesen werden, dass durch die kleinteilige Betrachtung von sehr kleinen Subpopulationen notwendige statistische Power verloren geht, so dass Endpunkte, wie z. B. die Behinderungsprogression keine statistische Signifikanz erreichen. Hier kann ich aus klinischer Sicht nicht nachvollziehen, dass andere Parameter, die einen eindeutigen Therapieeffekt zeigen, nicht in die Betrachtung mit einbezogen werden. So sehen wir in Tabelle 7.1.1 des Unlock-Dossiers in der Subpopulation aktive SPMS ohne Schübe einen	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klaren Effekt auf die Kognition Monat 12. Darüber hinaus zeigt sich in Tabelle 9.4.1 in der gleichen Subpopulation im Dossier ein sehr deutlicher Effekt auf die Veränderung des Gehirnvolumens. Ich kann insbesondere bei diesem wichtigen neurodegenerativen Marker nicht nachvollziehen, dass er nicht in die Beurteilung einbezogen wird. Das Gehirnvolumen ist ein objektiv zu bestimmendes Kriterium. Eine signifikante Hirnvolumenminderung ist bereits für den Laien als wesentliches Problem einer neurologischen Krankheit zu erkennen. Da selbst in diesen kleinen Subpopulationen ein signifikanter Effekt auf Kognition und Verlust an Gehirnvolumen feststellbar ist, demonstriert dies einen signifikanten Therapieeffekt zugunsten von Siponimod.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.4.1.2	In der relevanten Patientengruppe der Subpopulation B handelt es sich um SPMS-Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression in den vorangegangenen zwei Jahren ohne relevante Schubaktivität im selben Zeitraum, aber mit gadoliniumanreichernden Läsionen beim Screening-Besuch. Aufgrund dieser Parameter ist jegliche immunmodulatorische Therapie in diesem Setting nicht mehr zugelassen, daher muss eigentlich bei dieser Konstellation ein Absetzen derselben erfolgen. Daher sehe ich hier keinen relevanten Absetzeffekt, sondern eher die Umsetzung der üblichen Routine in der klinischen Praxis, dass Patienten mit dieser Konstellation ihre bisherige immunmodulatorische Therapie nicht weiter halten. Ich möchte hier noch einmal darauf hinweisen, dass die Patienten eine relevante und nachvollziehbare klinische Progression gezeigt haben. Dies ist das Haupteinschlusskriterium und nicht die Schübe, die die Patienten in den letzten zwei Jahren auch gar nicht aufweisen durften. Wir wissen, dass das MRT in dieser Situation uns trotzdem subklinische Aktivität zeigt, die dann die aktive SPMS definieren kann neben klinischen Schubkriterien, Siponimod nach EMA-Label einzusetzen. Wir können den beschriebenen Effekt der Vormedikation bzw. den Absetzeffekt der Vortherapie nicht nachvollziehen. Der Großteil der Patienten der Subpopulation 2 hatte ihre Medikation jenseits pharmakodynamischer Halbwertszeiten längere Zeit bereits	Die Vortherapie der SPMS-Patienten stellt 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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abgesetzt, so dass wir hier keinen Absetzeffekt sehen, der unterschiedlich für Verum vs. Placebo verantwortlich zeichnen könnte. Ich kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht nachvollziehen, dass eine DMT-Behandlung einen relevanten Einfluss auf die Schubaktivität in der Studie haben soll.	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.

5.11 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04. Juni 2020
Stellungnahme zu	Siponimod (Mayzent®)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> Potsdamer Str. 8 10785 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Hintergrund</u> Am 15. Mai 2020 wurde die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zum Präparat Siponimod (Mayzent®) der Novartis Pharma GmbH zum Anwendungsgebiet (AWG) „Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität Indikation“ auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht. Der G-BA legte, basierend auf dem Wortlaut des vorstehend genannten AWG, folgende Zielpopulationen und zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien fest. A) Population: SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben ZVT: Interferon-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab B) Population: SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe ZVT: Best-Supportive-Care Der pU sieht in seinem Nutzendossier auf Basis der darin vorgelegten Daten aus der EXPAND-Studie folgende Ableitung eines Zusatznutzens als gerechtfertigt an: A) Kein Zusatznutzen, da keine bewertungsrelevanten Daten verfügbar	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
B) Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen Das IQWiG sieht demgegenüber jedoch sowohl für die Patientenpopulation A) (in Übereinstimmung mit dem pU) als auch für die Patientenpopulation B) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die im Dossier seitens des pU für die Population B) berichteten signifikanten Vorteile, insbesondere diejenigen hinsichtlich des äußerst patientenrelevanten Endpunktes „bestätigte Krankheitsschübe“, erkennt das IQWiG nicht an, da diese seiner Ansicht nach aufgrund möglicher Effekte durch vorangegangene, krankheitsmodifizierende MS-Therapien hoch verzerrt und damit nicht interpretierbar seien.	
<u>Stellungnahme Sanofi</u> Das IQWiG erkennt in seiner Nutzenbewertung selber an, dass das Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation B) angemessen ist (S. 17, letzter Absatz, erster Satz), als auch, dass die Umsetzung der zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im Rahmen der EXPAND-Studie als hinreichend zu erachten ist (S. 18, 2. Absatz, letzter Satz). Daher ist es aus Sicht von Sanofi angesichts der Einhaltung der G-BA Vorgaben nicht nachvollziehbar und unangemessen, dass die im Dossier dargestellten Vorteile zugunsten von Siponimod, insbesondere auch die deutlichen Effekte hinsichtlich der Verhinderung bestätigter Krankheitsschübe (59%-ige Reduktion bei der jährlichen Schubrate, 62%-ige Reduktion der Zeit bis zum	Insgesamt konnte 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.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ersten bestätigten Schub), grundsätzlich als nicht verwertbar eingestuft werden. Die diesbezüglich angeführte pauschale Begründung einer vor Studieneinschluss erfolgten krankheitsmodifizierenden Therapie ist ohne eine detaillierte Betrachtung des zeitlichen Verlaufs dieser Therapie vor Studieneinschluss aus Sicht von Sanofi nicht sachgerecht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.12 Stellungnahme Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Siponimod (Mayzen®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Siponimod (Mayzen®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Siponimod ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben legt der G-BA Interferon-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab fest. Für (B) SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) seien keine Daten vorgelegt worden. Für (B) stellt das IQWiG für die ausgewertete Teilpopulation der Zulassungsstudie keine relevanten Unterschiede fest. Die signifikanten Vorteile bei bestätigten Krankheitsschüben stuft das IQWiG dabei aufgrund der möglichen Effekte durch vorangegangene MS-Therapien als nicht verwertbar ein. Auch die Vorteile beim Schweregrad der kognitiven Dysfunktion werden mit Verdacht auf	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Programmierfehler bei den Auswertungen nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht hingegen für die Patientengruppe (B) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, den er mit o.g. Vorteilen begründet.	
Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B. • zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, • zu Fragestellungen und Einschlusskriterien, • zur Informationsbeschaffung, • zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, • zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, ➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren, • zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen. Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden. Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens. So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkten nicht begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht: • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub • Inzidenz der nach 3 bzw. 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression • Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression • EQ-5D-Indexwert • UEs • UEs ohne krankheitsspezifische UE • Studienabbrüche aufgrund von UE • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) • umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter und Geschlecht) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu liefern. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren. Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Siponimod

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2020
von 14:20 Uhr bis 15:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel
Herr Sedlmeier

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Hofmann-Xu
Frau Keuchel

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Dr. Osowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Ettle
Herr Dr. Kress
Herr Dr. Rauser
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Cramer
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Frau Prof. Dr. Wildemann

Angemeldeter Teilnehmer vom **Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Dresden**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer von der **Klinik für Neurologie, Alexianer St. Josefs-Krankenhaus Potsdam**:

Herr PD Dr. Hoffmann

Angemeldeter Teilnehmer von der **Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover/Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Prof. Dr. Stangel

Angemeldeter Teilnehmer von der **Neurologischen Universitätsklinik Regensburg / Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Prof. Dr. Linker

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:20 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im virtuellen Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, im § 35a-Verfahren Siponimod, sekundär progrediente Multiple Sklerose. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai dieses Jahres, die, wie es von einigen Stellungnehmern auch kritisch angemerkt worden ist, coronabedingt bestimmte integrale Bestandteile nicht enthält, wie zum Beispiel Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir geben Ihnen die Möglichkeit, nachher kritisch mit dem IQWiG zu diskutieren und zu hinterfragen, was Ihnen hier an Begründungen des IQWiG fehlt, damit die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz hergestellt sind.

Zu der Dossierbewertung des IQWiG hatten trotz der coronabedingten Abstriche zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Novartis Pharma, Stellung genommen, dann die AkdÄ, die DGN, Herr Privatdozent Dr. Hoffmann, Klinik für Neurologie des Alexianer St. Josefs-Krankenhauses, Herr Professor Dr. Linker, Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, Herr Professor Ziemssen, Zentrum für Klinische Neurowissenschaften von der Uniklinik in Dresden, ferner Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, Merck Serono, Sanofi-Aventis und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen; an diesen lästigen Formalitäten ändert sich nichts, weil wir Wortprotokoll führen. Für Novartis müssten Herr Dr. Kress, Herr Dr. Ettle, Herr Dr. Rauser und Herr Dr. Wasmuth da sein – okay –, außerdem Frau Professor Dr. Wildemann für die DGHO. – Sie meldet sich nicht. Dann müssen wir das gleich noch mal abfragen. Anwesend sein müsste weiter Herr Dr. Hoffmann vom Alexianer-Krankenhaus in Potsdam. – Ja. Herr Professor Dr. Linker vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose? – Fragezeichen an Herrn Linker. Herr Professor Ziemssen? – Ja. Herr Professor Stangel ist da. Dann fragen wir noch einmal nach Frau Professor Wildemann: Frau Wildemann, sind Sie dabei? – Sie ist nicht dabei. Herr Professor Linker ist da. Wenn Frau Wildemann auftaucht, dann bitte Signal an mich. – Dann müssten Frau Patel und Herr Sedlmeier von Biogen da sein. – Frau Hofmann-Xu und Frau Keuchel von Celgene, Frau Dr. Osowski? – Haben die alle keine Lust, ist heute so schönes Wetter, oder was ist los? – Frau Cramer? – Ja. Frau Dr. Sommer von Sanofi-Aventis ist auch da. Herr Rasch vom vfa ist auch noch da.

Dann frage ich jetzt noch einmal: Frau Patel? – Herr Sedlmeier? – Frau Hofmann-Xu ist da. Dann fehlen also die Vertreter der Firma Biogen, und Frau Professor Wildemann fehlt auch noch. – Frau Patel, Sie müssten jetzt da sein. – Nein, okay. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis.

Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen. Wer macht das? – Herr Dr. Kress, bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zu dieser Anhörung. Es geht heute um Siponimod im Anwendungsgebiet der aktiven sekundär progredienten Multiplen Sklerose, kurz der SPMS. Ich möchte kurz meine Kollegen hier im Raum vorstellen: Das sind Herr Benedikt Rauser und Herr Benjamin Ettle aus der Medizin und Herr Timo Wasmuth aus der

Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Andreas Kress; ich leite bei Novartis den Bereich Market Access.

Wie gesagt, heute geht es um den Wirkstoff Siponimod in der Indikation der aktiven SPMS. Patienten, die unter der aktiven SPMS leiden, haben eine jahrzehntelange schwere Krankheitsgeschichte hinter sich. Die körperliche Beweglichkeit wird schlechter, meistens sind die Patienten auf Gehhilfen oder Rollstuhl angewiesen, oder auch ihre mentale Leistungsfähigkeit lässt nach. Die aktive SPMS ist gekennzeichnet durch eine aktive Entzündung. Diese Entzündung, häufig im Gehirn, verursacht Schäden, die dann in der Bildgebung in der Regel zu sehen sind. Sind bestimmte Gehirnareale betroffen, dann macht sich das bei den Patienten durch einen Schub bemerkbar: Er spürt es, hat Ausfallerscheinungen.

Wir sehen in der gesamten Gruppe der Patienten Vorteile bei der Schubrate, bei der Behinderungsprogression, bei der Bildgebung und auch bei der Kognition. Außer Siponimod hat bisher kein anderes Medikament Wirksamkeit in der aktiven SPMS gezeigt. Hier heute in der Anhörung geht es nur um einen Teil der Patienten aus der Studie, nämlich um die Subpopulation B. Das sind Patienten, die als Voraussetzung, um in die Population zu kommen, eine solche schwelende Entzündung hatten. Es sind Patienten, die aktive SPMS haben, ohne Schübe bei Studieneinschluss. In der EXPAND-Studie – über die Daten aus dieser Studie sprechen wir heute – sind in der Beratung durch den G-BA ... (akustisch unverständlich) auch in drei Beratungsgesprächen vorab mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss besprochen. Von 188 Patienten in dieser Subpopulation B ... (akustisch unverständlich) bei Studieneinschluss. Die Patienten in dieser Studie –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress, Entschuldigung, wenn ich dazwischengehe. Wir haben ein Problem: Die letzten 90 Sekunden hat es so gerappelt. Wenn Sie einfach noch mal zurückgehen würden. Ich weiß nicht, woran das liegt, ich vermute mal, irgendwie bei Ihnen.

In den letzten 90 Sekunden hat es ganz furchtbar gerappelt. Wir haben nur ganz schlechte Tonqualität gehabt, so etwa ab „Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“. Es wäre hilfreich, wenn Sie ab da noch einmal einsetzen würden. Ich weiß nicht, woran es liegt. – Okay, danke.

Herr Dr. Kress (Novartis): Tut mir leid. Ich mache das noch einmal. – Die Daten, die wir heute besprechen, stammen aus der EXPAND-Studie. Wir hatten die Studie in mehreren Beratungsgesprächen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss abgestimmt oder besprochen. Es waren 188 Patienten in dieser Studie, die in die Population B passen. Das sind Patienten, die eine Entzündung haben, die in der Bildgebung darstellbar ist, aber bei Studieneinschluss keine Schübe hatten. Da sie eben eine aktive Entzündung haben, ist es natürlich möglich, dass die Patienten in der Zukunft weitere Schübe entwickeln; sie haben dafür ein höheres Risiko.

Noch kurz zu SPMS: Das ist eine seltene Erkrankung. Deshalb ist es schwierig, hier einen Zusatznutzen nachzuweisen. Das ist in dieser Studie in der Schubrate gelungen.

Kurz noch zum IQWiG-Bericht. Das IQWiG bestätigt einen signifikanten Vorteil von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – das war Best Supportive Care – im Endpunkt „jährliche Schubrate“. Das IQWiG war sich aber auch nicht ganz sicher, ob die vorausgegangenen Therapien hierbei eine Rolle gespielt haben. Deshalb haben wir

noch weitere Analysen zur Vortherapie aller 188 Patienten angestellt und haben die Daten mit der Stellungnahme nachgereicht. Auch in diesen zusätzlichen Analysen zeigt sich, dass in der Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod zu sehen ist. Es zeigt sich kein Einfluss der Vortherapie auf das Ergebnis.

Das IQWiG forderte zusätzlich noch Daten zu den unerwünschten Ereignissen. Auch diese haben wir nachgereicht. Man kann dort auch sehen, dass die Anwendung von Siponimod sicher ist. Auf Basis aller Daten einschließlich der nachgereichten Analysen ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Siponimod, gerade bei diesen schwer betroffenen Patienten, die keine Therapiealternative haben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kress, für diese Einführung. – Ich richte die erste Frage an die Kliniker, weil das einer der wesentlichen Punkte ist, auch bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG: Welchen möglichen Einfluss hat das Absetzen der Vortherapien auf das Auftreten von Schüben? – Herr Kress hat das gerade für sich schon beantwortet – Macht es im Hinblick auf die Schubaktivität aus Ihrer praktischen Sicht einen Unterschied, ob die Vortherapie unmittelbar oder bereits ein Jahr vor Studienbeginn abgesetzt wurde? Wir haben hier ganz klar bestimmte Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie und haben dann eben Wechselwirkungen, aus denen das IQWiG Folgerungen zieht, die – das habe ich auch den Stellungnahmen entnommen – nicht auf ungeteilte fachliche Zustimmung stoßen. Deshalb frage ich als erstes Herrn Professor Ziemssen. – Bitte schön, Herr Ziemssen. Das Wort geht nach Dresden.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Das Problem ist ja, dass es eine Gruppe von Patienten ist – das vergessen wir trotz der jetzigen Diskussion über Schübe –, die eben eine Progredienz haben. Sie mussten ja praktisch eine sekundäre Progredienz haben, und da sind eigentlich die Therapien, insbesondere die großen Gruppen von Therapien, gar nicht mehr indiziert. Also, eigentlich muss der Arzt das absetzen, weil man eben in dieser Gruppe auch keinen Therapieeffekt von den dafür gar nicht zugelassenen Immunmodulatoren erwartet.

Darüber hinaus ist es so: Wenn man sich anschaut, wann diese Schübe oder wann die Krankheitsaktivität auftritt, so ist deutlich, dass zum Ersten ein sehr langer Wash-Out stattgefunden hat. Zum Zweiten ist es auch ein Effekt, der nicht vom ersten oder vom zweiten Behandlungsjahr abhängig ist. Wenn wir zum Beispiel schauen würden, wann Krankheitsaktivität in der Studie auftritt, im ersten Jahr oder im zweiten Jahr, dann müssten wir ja im ersten Jahr deutlich mehr Schubaktivität sehen, falls es ein Wash-out-Phänomen wäre, und das sehen wir nicht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ziemssen. – Herr Dr. Hoffmann.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Ich kann das nur unterstreichen. Ich möchte noch einen Punkt ergänzen. Wenn in dieser Population gleichzeitig auch Kontrastmittel auf den Läsionen vorhanden sind – wir sehen das heutzutage eigentlich als absolut gleichwertig an –, dann ist das genau wie ein klinischer Schub ein Beweis dafür, dass dort fokal entzündliche Krankheitsaktivität vorliegt. Es klang ein bisschen auch in der Vorrede an, dass es letztlich auch eine Frage des Zufalls ist, ob ein eloquentes Areal betroffen ist oder nicht. Man kann diese Unterscheidung zwischen dem Vorhandensein Kontrastmittel aufnehmender Läsionen und keinen Schüben einerseits und

Patienten, die andererseits Schübe aufweisen, eigentlich gar nicht in der Weise vornehmen. Das entspricht beides dann eigentlich einer aktiven SPMS, und diese Trennung ist künstlich. Ansonsten, denke ich, kann ich mich Herrn Ziemssen völlig anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Meine Frage richtet sich an alle, auch bezüglich der Frage der Schubratenreduktion. Ich habe Herrn Ziemssen so verstanden, dass er sagt, es gebe keine Effektmodifikation für das erste und zweite Jahr. Die Daten kenne ich nicht. Ich hätte sie sogar gerade angeregt, um das untersuchen zu können, dass man unterscheidet und eine Subgruppenanalyse für die Patienten macht, die gar keine Vortherapie mehr bekommen haben, oder für die, bei denen sie schon länger abgesetzt ist, versus die Patienten, die nicht so lange abgesetzt sind. Aber diese Daten haben wir ja gerade nicht. Wir haben jetzt irgendwie nur die Effekte der Patienten, die keine Vortherapien hatten versus die, die irgendeine hatten. Da haben wir natürlich eine sehr kleine Gruppengröße in der Gruppe derjenigen, die keine Vortherapie bekommen haben. Das kann ja auch sein, und das wäre jetzt auch die Frage an die Experten, was da der geeignete Ansatz wäre.

Wenn ich das richtig sehe, wäre aus statistischer Perspektive eine Analyse ganz sinnvoll und auch gut gepowert, die einen Schnitt ungefähr bei 15 Monaten Abwesenheit von Vortherapie macht. Das heißt, man fasst die Gruppen, die vorher keine Therapie hatten, mit denen zusammen, die schon mehr als 15 Monate abgesetzt haben. Das müsste ein bisschen mehr als der Median sein, den wir gesehen haben. Das sind ungefähr 405 Tage. Das sind die Patienten, die kürzer abgesetzt haben. Wir haben ja Patienten drin, die bis zum Tag des Einschlusses noch eine DMT bekommen haben. Anhand dieser Analyse könnte man eigentlich ganz gut unterscheiden, ob die vorherige Medikation irgendeinen Einfluss auf die Schubrate hat.

Ich frage mich überdies: Wenn Sie recht haben, Herr Ziemssen, dann ist das wirklich überhaupt kein Endpunkt, der uns interessiert. Dann wäre die Behinderungsprogression sowieso der einzige Endpunkt, den wir uns angucken sollten.

Außerdem frage ich mich, woher denn eigentlich die Schubratenunterschiede zwischen der vorbehandelten Gruppe und der nicht vorbehandelten Gruppe kommen sollen, wenn nicht dadurch, dass sie noch eine irgendwie wirksame schubunterdrückende Therapie im Vorfeld bekommen haben. Wenn sie dann in der Studie geliftet wird, gerade im Placeboarm, dann sieht man ja eine deutliche Erhöhung der Schubraten gegenüber dem Behandlungsarm und auch im Vergleich zu denen, die keine Vortherapie bekommen haben. Da ist es aus meiner Sicht doch relativ offensichtlich, dass die vortherapierten Patienten in dieser Gruppe davon profitieren, dass sie vorher eine Therapie bekommen haben, die auch Schübe adressiert, versus diejenigen, die tatsächlich eine sekundär progrediente MS hatten, die keine Schübe mehr hatten bzw. längere Zeit keine Schübe mehr hatten, ohne Medikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Ich stelle jetzt fest, dass Frau Professor Wildemann um 14:39 Uhr beigetreten ist. – Ich begrüße Sie.

Jetzt haben wir als Replik auf das, was gerade vorgetragen wurde, Herrn Hoffmann, Herrn Professor Stangel und Herrn Professor Ziemssen. Dann habe ich die Wortmeldungen von Frau Biester, IQWiG, Frau Bickel, KBV, und Frau Scheiderbauer, PatV. – Jetzt erhält aber

zur Antwort auf das, was Herr Eyding gerade sagte, zuerst Herr Hoffmann das Wort, dann Herr Stangel, danach Herr Ziemssen.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Vielen Dank. – Ich greife das, was Herr Ziemssen gerade gesagt hat, noch einmal auf. Das Thema ist, dass wir Patienten haben, bei denen die Beeinflussung der Progredienz eigentlich das entscheidende therapeutische Ziel ist, wobei wir einfach feststellen müssen, dass die Mehrheit der Therapien, die diese Patienten bekommen haben, nicht indiziert ist bzw. dass deren Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist. Die standardmäßige Vorgehensweise ist ja nicht, den Patienten auf einer krankheitsmodifizierenden Therapie zu lassen, damit keine Schübe auftreten, sondern diese Therapie zu beenden. Dann kommt man genau in die Situation, die der IQWiG-Bericht auch beschreibt, dass man sich zwischen Wechsel auf Best Supportive Care oder ab dem betreffenden Zeitpunkt dann Aufnahme einer Therapie mit Siponimod entscheidet.

Meines Erachtens sieht man in dem Szenario dann eben, dass der Effekt von Siponimod gegeben ist, auch bezogen auf die Unterdrückung, von Karenz solcher Aktivität im MRT, und bezogen auf die Schubrate. Das heißt, gegenüber der dann zweckmäßigen Therapie – Ich setze eine nicht auf Progredienz wirksame Therapie ab und gehe auf Best Supportive Care – stellt die Schubratenreduktion einen Vorteil dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Stangel und dann Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Stangel (KKNMS): Ich möchte noch etwas zu den Nachwirkungen sagen: Wie lange wirkt eine solche Therapie nach? Die meisten Patienten, die vorher eine Therapie hatten, waren ja in der Interferon-Therapie, und das Interferon ist ja relativ rasch eliminiert und abgebaut. Wir gehen davon aus, dass die Wirkung des Interferons dann sehr schnell, innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen, beendet ist. Von daher würden wir eigentlich erwarten, dass ein Rebound mit neuer Schubaktivität eher früh kommen und sich nicht über den gesamten Zeitraum der Studie erstrecken würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stangel. – Jetzt Herr Professor Ziemssen, dann Frau Bickel, Frau Biester, Frau Scheiderbauer.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es ist wichtig, dass wir noch einmal festhalten, dass es nicht möglich ist, das pauschal für jede Therapie zu machen. Wie Herr Stangel schon gesagt hat, ist das eben sehr unterschiedlich. Wir erwarten ja auch nach Absetzen bestimmter Medikamente stärkeren Rebound, zum Beispiel bei Natalizumab oder auch bei Fingolimod, wenn es abgesetzt wird. Bei Natalizumab haben wir zum Beispiel Folgendes gesehen: Da gibt es Daten zur SPMS. In der ASCEND-Studie, die nicht erfolgreich war, die keinen Benefit erbracht hat, sehen wir zum Beispiel: Nachdem das bei SPMS-Patienten abgesetzt war, aber auch bei dem größten Teil der Patienten, ist es nicht zu einer solchen nachher auftretenden Schubsymptomatik gekommen.

Das Dilemma ist: Primärer Fokus ist die sekundäre Progression. Aber die Patienten haben eben immer noch Entzündung, die sich in den Schüben äußern kann. Das Dilemma ist: Von der Gruppengröße wissen wir, dass wir nicht ausreichend Power haben, um das auch in der Behinderungsprogression zu zeigen. Daher müssen wir als Zeichen dieser

antiinflammatorischen Effekte bei der SPMS die Schubrate, das MRT, was ja nicht als akzeptierter Endpunkt gilt, zum Beispiel die Gehirnatrophie, die doch auch positiv beeinflusst wird und, langfristig gesehen, das für mich entscheidende Surrogat ist, zur Kenntnis nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Jetzt habe ich Frau Biester, Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herrn Niemann. – Frau Biester, IQWiG, bitte.

Frau Biester: Ich möchte auch noch einmal auf die vom Hersteller nachgereichten Daten zu dieser Vorbehandlung eingehen und ein bisschen an dem andocken, was Herr Eyding angesprochen hat. So wie ich die Daten lese, die Sie geliefert haben, beziehen sie sich auf alle Vortherapien, die die Patienten jemals erhalten haben. Es geht aber nur um die zuletzt erhaltene Vortherapie und darum, wann sie abgesetzt wurde. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Der Punkt, den Herr Ziemssen gerade nannte, dass die meisten Patienten Interferon bekommen hatten, die dann die Schübe hatten, stimmt nicht ganz. Wenn ich mir die Daten angucke, die der pU nachgeliefert hat, so sind Interferon und Glatirameracetat die Wirkstoffe, die die Patienten bekommen haben, die dann auch die Schübe hatten. Also, man müsste auch das Glatirameracetat noch einmal beleuchten: Wie lange braucht es, damit man keine Wirkung mehr sieht?

Ein Argument kann ich noch nicht nachvollziehen, nämlich dass man die Patienten nicht auf einer wirkungslosen Therapie lassen würde, weshalb sie auf Siponimod umgestellt werden mussten. Grundsätzlich verstehe ich das Argument, aber auf die Studie passt das nicht. Wenn die Theorie stimmt, dass bei diesen Patienten die Schübe erfolgreich unterdrückt wurden, dann hat diese Therapie ja gewirkt. Das Argument kriege ich mit der Studie noch nicht zusammen. Aber vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, was die letzte Therapie war, ebenso zu dem Glatirameracetat, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für die Frage. – Jetzt Herr Kress oder Novartis, wer auch immer dazu etwas sagen möchte. Wer macht das? – Anschließend noch einmal Herr Hoffmann dazu.

Herr Dr. Rauser (Novartis): Vielen Dank für die Frage, Frau Biester. – Sie fragen ja ganz konkret jetzt auch nach dem zeitlichen Abstand der Vortherapie. Lassen Sie uns das einmal gemeinsam betrachten. Zum einen sind beide Studienarme, Siponimod und Best Supportive Care, vergleichbar, was den Anfall der Patienten angeht, die eine Vortherapie hatten, und auch, was den zeitlichen Abstand oder die Therapiepause vor der Studie betrifft, im Median ein Jahr. Wenn wir jetzt nur diejenigen Patienten betrachten, die mindestens ein Jahr Therapiepause haben, also alle mit kürzeren Pausen herausrechnen – das sind die Patienten, die gar nicht wussten, dass sie später in die Studie gehen könnten –, dann bleibt die Schubratenreduktion trotzdem signifikant. Das heißt, wie wir es hier auch betrachten, diese Analyse zeigt: Die Vortherapie hat keinen Einfluss auf die Schübe, die in dieser Studie auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rauser. – Noch jemand von Novartis? – Sonst habe ich Herrn Hoffmann dazu, zum zweiten Teil der Frage. – Herr Hoffmann, bitte.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Frau Biester, Sie hatten mich gerade angesprochen; ich will es noch einmal auf den Punkt bringen. Die Patienten haben unter einer Therapie, entweder mit Glatirameracetat oder Beta-Interferon, diese Progression gezeigt. Das ist dasjenige Merkmal, das für uns interessant ist. Wir wollen diese Patienten, die jetzt eine sekundäre Progredienz entwickeln, nicht auf einer bezogen auf Progression unwirksamen Therapie lassen. Spätestens beim Glatirameracetat kann man nicht annehmen, dass hier irgendeine Wirksamkeit gegeben ist. Deswegen ist dann der Ansatz, der hier gewählt worden ist, die Patienten zwischen Best Supportive Care und dem zu prüfenden Präparat zu randomisieren, eigentlich genau der richtige. Also, ich beende die unwirksame Therapie und prüfe, ob die jetzt neue Therapie besser ist. Bezogen auf die Behinderungsprogression ist die Studie positiv gewesen. Da besteht jetzt erst einmal kein Zweifel, dass das besser ist als Best Supportive Care; zumindest sehe ich das so.

Dann bleibt trotzdem noch folgende Frage, und das ist allein schon dadurch bewiesen, dass diese Untergruppe Kontrastmittel auf den Läsionen hat: Sie haben anhaltende Entzündungsaktivität und deswegen auch einen Bedarf, dass diese anhaltende Entzündungsaktivität sozusagen zusätzlich unterdrückt wird. Angenommen, wir hätten ein Medikament, das nur auf Progression wirksam wäre, dann hätten wir an dieser Stelle sozusagen eine therapeutische Lücke. Sie wird nun aber durch die Tatsache geschlossen, dass das Medikament auch auf Schübe wirksam ist. – Ich hoffe, das, was ich vorhin gesagt habe, ist jetzt ein bisschen deutlicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Frau Biester.

Frau Biester: Danke. – Für mich klärt es das noch nicht, weil für mich immer noch nicht klar ist, ob nicht genau die Patienten, die die Schübe in den Studien hatten, nicht diejenigen sind, die vorher die Schübe erfolgreich unterdrückt bekommen haben. Das erschließt sich für mich noch nicht.

Der Punkt, den Sie von Novartis gerade sagten, dass in beiden Studienarmen die Patienten gleich verteilt seien, adressiert das Problem aus meiner Sicht überhaupt nicht. Davon gehe ich erst einmal aus, weil das eine randomisierte Studie ist. Aber wir sehen im Ergebnis, dass die Patienten in beiden Armen, die die Schübe haben, auch zum allergrößten Teil vorher eine DMT hatten, also bis auf drei, vier Patienten, und deswegen ist dieses Argument, dass sie gleich verteilt sind, nichtig, weil es eigentlich darum geht: Sind es denn die richtigen Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Zum ersten Teil, vermute ich, antwortet Herr Professor Ziemssen, zu der Hoffmann'schen Argumentation noch ergänzend, danach dann noch einmal Novartis. Dann machen wir weiter in der Fragenfolge: Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herr Niemann. – Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielen Dank. – Ich glaube, es ist auch noch einmal wichtig, dass wir uns diese Differenzierung wirklich deutlich machen: Der sekundär chronisch progrediente Patient hat im Wesentlichen die Phase der schubförmigen MS schon durch, also auch die Therapie mit entsprechenden Immunmodulatoren, die nachgewiesenermaßen bei der Progression, wenn der Patient sekundär progredient wird, nicht helfen. Das gilt eben als Einschlusskriterium. Dadurch ist der Fokus ein ganz anderer. Dass die Patienten

natürlich auch noch Entzündung haben, ist relevant; aber ich habe ja nicht den Schub als Einschlusskriterium gewählt. Deshalb muss das, glaube ich, schon differenziert werden, weil die sekundäre Progression mit Versagen sowohl des Glatirameracetats, was überhaupt nicht für SPMS eingesetzt werden darf, was da eigentlich vollkommen fehlt am Platze ist – Das Interferon kann wenigstens noch Schübe reduzieren, aber hat auch keine Wirksamkeit bei der sekundären Progression. Das ist eben der Einschluss, der sich da definiert. Beide Medikamente sind Immunmodulatoren der ersten Generation, die, wie Herr Stangel schon gesagt hat, auch nach kürzerer Auswaschzeit keine längerfristigen Effekte vermitteln. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Jetzt noch einmal Novartis. Ich vermute, Herr Rauser? – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Noch einmal zu der Frage von Frau Biester, Unterscheidung in Patienten mit Schub und ohne Schub. Da geht man eigentlich über Subgruppen. Das heißt, normalerweise bilden wir Subgruppen anhand von Kriterien, die vor der Studie definiert werden. Hier haben wir jetzt aber mit dem Schub ein Ereignis in der Studie, bei dem wir normalerweise sagen: Das ist methodisch eigentlich schwierig oder vielleicht sogar nicht statthaft, weil wir da Randomisierung durchbrechen. Von daher würde ich hinsichtlich der Interpretierbarkeit an dieser Stelle eher zu Vorsicht raten. Aber ich glaube, wir können es auch noch einmal medizinisch betrachten.

Herr Dr. Ettle (Novartis): An dieser Stelle will ich auch noch kurz etwas zu dem Argument von Frau Biester sagen. Es stimmt natürlich, Sie haben es richtig gesehen, dass die Therapiepause bei den Patienten mit und ohne Schübe während der Studie unterschiedlich war. Aber ich frage, ob das ein Vergleich von Äpfeln und Birnen ist. Warum? Weil aktive Patienten natürlich auch in der Behandlung vor der Studie anders waren. Wenn ein Patient per se mehr Aktivität hat, bedarf es natürlich auch einer Therapie vor der Studie. Patienten, die ohne Therapie in die Studie gekommen sind, hatten sicherlich eine andere MS als die Patienten, die vor der Studie therapiert gewesen waren. Deswegen lässt sich das Argument, das Herr Wasmuth aus statistischer Sicht gebracht hat, sicherlich auch aus medizinischer Sicht noch untermauern. Vielleicht kann der eine oder andere Neurologe das noch ins richtige Licht rücken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt gehe ich aber der Reihe nach durch. Ich habe jetzt Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herrn Niemann, Herrn Dr. Hoffmann und Herrn Eyding, der sich eben auch noch einmal gemeldet hat. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Mir ist Folgendes immer noch nicht ganz klar: Wir haben ja zwei Subgruppen gebildet. Zum einen betrifft das die Fragestellung eins, diejenigen mit aufgesetzten Schüben, und zum anderen die Fragestellung zwei, Patienten ohne aufgesetzte Schübe. Mir ist nicht klar, wie dann, wenn man eigentlich nur die Fragestellung zwei bedient, ein Endpunkt herauskommen kann, nämlich Krankheitsschübe, bei dem sich ein Vorteil zeigt. Sind das wirklich die richtigen Patienten, die in der Gruppe 2 sind, oder müssten sie nicht der Gruppe 1 zugeordnet werden? Das erschließt sich mir einfach nicht. Aber vielleicht können Sie als Kliniker oder auch die Firma Novartis mir darauf noch einmal eine Antwort geben. Sind wirklich die richtigen Patienten dann Best Supportive Care zugeteilt worden, oder

warum kommt es überhaupt zu Schüben, und ist die Gruppeneinteilung, die wir gewählt haben, überhaupt korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Ettle von Novartis, und dann brauche ich auch noch einen Kliniker. – Herr Ettle, bitte.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Die Frage betrifft im Kern: Was bedeutet letzten Endes die SPMS ohne aufgesetzte Schübe? Da müssen wir eine Betrachtung aus zwei Perspektiven anstellen. Das eine ist die Perspektive nach hinten, in die Vergangenheit, die Retrospektive. Das bedeutet, SPMS ohne Schübe heißt, in den vergangenen zwei Jahren gab es keinen Schub. So haben wir das in der EXPAND umgesetzt, und so ist es vom IQWiG letzten Endes auch akzeptiert worden.

Die zweite Perspektive geht in die Zukunft, am Ende dahin gehend, was für die Patienten wirklich relevant ist. Da muss man doch sagen: Egal, wann wir schauen, Schübe können immer wieder auftreten. So haben wir das auch mit dem G-BA besprochen; deswegen ist das auch ein Endpunkt für diese Population. Wenn wir jetzt noch einmal genauer auf EXPAND schauen, so hatten wir Patienten in der Studie, die 10, teilweise über 15 schubfreie Jahre hatten, bevor sie dann in der EXPAND wieder einen Schub bekommen haben. Es zeigt sich doch auch patientenindividuell, dass der Schubendpunkt auf der einen Seite nicht nur für Patienten hochrelevant ist, sondern auf der anderen Seite natürlich auch wieder signifikant durch Siponimod beeinflusst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen und dann Herr Hoffmann dazu.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Sie erinnern sich vielleicht noch an das Dossier Ocrelizumab bei PPMS. Bei der PPMS, der primär progredienten Multiplen Sklerose, sollten gar keine Schübe auftreten. Wir haben aber gesehen, auch da sind Schübe aufgetreten. Aber trotzdem waren das eben primär progrediente Patienten, die dann im Laufe der Studie Schübe gezeigt haben. Genauso ist das bei den sekundär progredienten Patienten. Bei dem Einschlussintervall, bevor die Studie losgeht, müssen Sie schauen: Gibt es da Schübe? Das klassifiziert den Patienten dann auch für die weitere Untersuchung. Dass immer weiter Krankheitsaktivität auftritt, ist natürlich eine andere Geschichte. Nur wird das dann eben im Verlauf aktuell. Meines Erachtens zeigt das PPMS-Beispiel sehr gut die Differenzierung in diesem Bereich. Da sollten ja überhaupt gar keine Schübe mehr auftreten. Sie sehen aber auch, dass der Schubmarker auch dort hilfreich differenzieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Dr. Hoffmann noch einmal dazu, und dann frage ich Frau Bickel, ob die Frage beantwortet ist.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Ich komme nochmals auf mein Eingangsstatement zurück, dass letzten Endes kein Unterschied zwischen fokal entzündlicher Aktivität im MRT und im klinischen Schub besteht, außer, dass das eine sozusagen ein eloquentes Areal betrifft. Das sollte man sich noch einmal klarmachen.

Das andere ist etwas, was Herr Ziemssen auch schon dargestellt hat: Wir haben es mit Patienten zu tun, bei denen die im Wesentlichen durch Schübe bestimmte Phase schon

vorbei ist. Das heißt, diese Schübe tragen relativ wenig zur Behinderungsprogression bei. Ein einzelner Schub kann für den Patienten immer eine erhebliche Behinderung bedeuten, zumindest vorübergehend. Aber zum langfristigen Verlauf der SPMS tragen die Schübe wenig bei. Sie stellen auch insgesamt rein numerisch ein untergeordnetes Phänomen dar. Wenn man beispielsweise in der Placebogruppe schaut, wie dort die Schubhäufigkeit war, dann war das im Durchschnitt weniger als alle fünf Jahre ein Schub. Das bedeutet, die Fragestellung, ob wir den Patienten jetzt über das Kriterium Schub oder über das Kriterium MRT-Aktivität ohne Schub eingeschlossen haben und daran eine Subgruppe aufmachen, ist letzten Endes ein Zufallstreffer. Das spiegelt sich für mich auch ein bisschen in den numerischen Verhältnissen wider, dass sozusagen mehr Leute Kontrastmittel auf den Läsionen und keinen Schub hatten.

Die Konsequenz daraus heißt für mich: Wir dürfen dieses Thema Schubprävention nicht als das wichtigste Ziel auffassen. Das wichtigste Ziel ist in dieser Patientengruppe tatsächlich, Einfluss auf die Progression zu nehmen, und trotzdem ist es wichtig, die Patienten vor Schüben zu schützen, die ja in einer gewissen Seltenheit trotzdem weiter auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoffmann. – Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: Wenn Sie mir sagen, auch in dieser Fragestellung 2 – ohne aufgesetzte Schübe, wenn ich das richtig verstanden habe –, geht das retrospektiv, können auch prospektiv Schübe auftreten, ist dann Best Supportive Care die richtige zVT? Also, würde man da nicht doch eine aktive Therapie machen, sei es mit Interferon oder Glatirameracetat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoffmann, oder wer macht das?

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Das kann ich sofort beantworten. Das Problem ist, wie gesagt: Wir wollen nicht primär die Schübe vermeiden, sondern wir brauchen ein Medikament, das auf die sekundäre Progression wirkt. Dann wäre sozusagen das Beibehalten einer nicht wirksamen Therapie für den Patienten in einer Risiko-Nutzen-Abwägung nicht sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Ziemssen nicken sehen. Da das Nicken nicht protokolliert werden kann, frage ich: Herr Ziemssen, können Sie noch mal fürs Protokoll nicken?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja, ich nicke noch einmal fürs Protokoll. – Das Problem ist: Es sind explizit andere Medikamente in der Indikation geprüft worden, was die sekundäre Progression angeht, und sie sind eben gegen Best Supportive Care gescheitert. Wenn Sie sagen, dass man dann, wenn er wieder einen Schub und die Progression hat, wieder ein Medikament nimmt, das explizit bei sekundär chronisch progredienter MS nicht gewirkt hat, dann ist das, glaube ich, nicht die richtige Art und Weise. Wir müssen uns ja an dem Leitsymptom orientieren, wie Herr Hoffmann schön gesagt hat, und das ist die sekundäre Progression. Ob da ein Schub ist oder nicht, das entscheidet nicht über die Grundsätzlichkeit, aber es gibt ja auch viele Medikamente, die bei einer sekundären Progression explizit ausgeschlossen sind, weil sie dort eben nicht wirken. Das ist auch das Besondere von Siponimod, dass sich zum ersten Mal in dieser Indikation wirklich eine Wirkung zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Linker, auch dazu? – Wir hören Sie nicht. Bleiben Sie tiefenentspannt, nicht, dass wir jetzt noch Schubereignisse erleben.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Das ist bei der Diskussion gar nicht so leicht. Vielleicht noch einmal für alle von meiner Seite – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, wie meinen Sie das, „ist bei der Diskussion gar nicht so leicht“? Sie sollten die Diskussion nicht bewerten, sondern eine Stellungnahme abgeben. – Bitte. Wir wollen ja freundlich zueinander bleiben.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Bin ich doch, kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich ja auch, noch.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Dann sind wir uns ja einig. – Noch einmal von meiner Seite. Die Eingangsvoraussetzung für die Studie ist – das hat Herr Ziemssen gerade noch einmal gesagt; ich wollte es nur erneut betonen –, dass eine Progression eingetreten ist. Diese Progression ist die Grundvoraussetzung, auf deren Basis wir doch jetzt diskutieren. Deswegen macht es aus meiner Sicht wenig Sinn, immer wieder eine Rekurrenz auf Therapien zu machen, die in dieser Situation ja eigentlich ausgeschlossen sind.

Es ist auch in der Studie nicht so – das kam meines Erachtens auch heraus; ich wollte auch das noch mal betonen –, dass die Patienten mit der Immuntherapie, die sie vorher hatten, dann in die Studie hineingeglitten sind, sondern diese Behandlung wurde beendet, und sie wurde nicht beendet, weil dann Siponimod gegeben wurde, sondern sie wurde in aller Regel wegen Wirkungslosigkeit beendet, auch wenn wir das in der Studie leider vielleicht nicht so explizit erfasst haben. Aber so ist natürlich der klinische Alltag: Wir haben eine Progression, wir beenden eine Therapie, die da noch möglich war, sei es Glatirameracetat, sei es Interferon, dann geht ein Jahr ins Land, und jetzt kommt der Patient in diese Studie hinein. Das heißt, das Eingangskriterium ist doch immer die Progression.

Jetzt gucken wir auf die Subgruppe derer, die in dieser Progressionsphase noch Entzündung haben, sei es mit einem Kernspin oder sei es mit einem Read-out von Schüben. Das ist natürlich eine ganz spezielle Situation – das meinte ich eben damit –, und es ist gar nicht so einfach, eine relativ knifflige Situation fürs Verständnis, dass wir auf eine Subgruppe der progressiven Patienten schauen, in der dann wieder Entzündung da ist, und nun die Frage beantworten wollen: Wie viel bringt da jetzt ein Medikament dann wieder auf Entzündung in Form von Schüben? Das ist eine relativ distinkte Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ettle von Novartis, und dann frage ich Frau Bickel noch einmal. Es folgen Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer und Herr Niemann.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Wir haben jetzt schon des Öfteren anklingen hören, dass das Vermeiden der Behinderungsprogression in SPMS das oberste Ziel ist. Ich denke, da sind wir alle einer Meinung, und so ist es auch.

Wir haben auch schon oft gehört: Bisher ist alles gescheitert, und nun haben wir hier in EXPAND Siponimod. Da sehen wir eben, was signifikant ist, und das sehen wir noch

deutlicher in den aktiven Patienten, für die es die Zulassung gibt. Wenn wir jetzt die Subpopulation B betrachten, um die es hier geht, sehen wir auch da – das möchte ich betonen – sogar bessere Effekte als in der Gesamtpopulation. Wir sehen 43 Prozent weniger Risiko, in der Studie eine Progression zu bekommen, gegenüber 26 Prozent in der Gesamtpopulation.

Wir haben auch schon gehört: Eine statistische Signifikanz ist bei 188 Patienten schwer zu erreichen; das können wir auch nicht erwarten. Was aber vielleicht noch dazu passt, ist Folgendes: Wenn wir anschauen, wie das Gehirn schrumpft, so sehen wir auch bei dem Gehirnvolumenverlust signifikant weniger Gehirnschrumpfen durch Siponimod, und das spricht eben auch für die Ergebnisse zur Behinderungsprogression. Deswegen kann man, auch wenn es nicht signifikant ist, trotzdem sehen, dass auch in der Subpopulation B Siponimod das bisher Unaufhaltsame verlangsamt. Deswegen ist Siponimod hier eine gute Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ettle. – Jetzt habe ich Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herrn Niemann und Herrn Eyding. – Bitte schön, Frau Scheiderbauer, Patientenvertretung, dann Frau Fasshauer, auch Patientenvertretung.

Frau Scheiderbauer: Die Kollegen haben das alles gerade sehr schön erläutert, dass es eigentlich auf die Progression ankommt. Ich kann das nicht verstehen, obwohl die Kollegen das so sehen, weil ich finde, dass die EXPAND-Studie eigentlich gerade erbracht hat, dass die schubunabhängige Behinderungsprogression nicht verbessert wird, weil die beiden Subgruppen, in denen die Behinderungsprogression verbessert wurde, ja die Patienten mit Schüben oder diejenigen mit reiner MRT-Aktivität sind. Das hat Herr Hoffmann gerade als gleichwertig bezeichnet. Das heißt, die Begründung, warum jetzt eigentlich die schubunabhängige Behinderungsprogression dadurch verbessert werden sollte, haben die FDA und die Zulassungsbehörden nicht so gesehen; ansonsten hätten sie ja Siponimod breiter zugelassen. Es ist also die erste Frage, wie Sie darauf kommen.

Die zweite Frage ist: Wie wird in dieser Situation eigentlich konkret mit Betroffenen umgegangen? Das heißt, welche Patienten werden zum Beispiel in der Praxis auf Siponimod umgestellt? Sind das Patienten, die unter einer Vortherapie schubfrei waren und jetzt progredient geworden sind, oder werden sie unter der Immuntherapie vorher belassen? Also, wie geht man jetzt konkret mit dieser Situation um?

Die dritte Frage: Wie erläutern Sie das den Patienten, die jetzt schon so lange darauf warten? Es war viel in den Medien, dass jetzt endlich ein Medikament für die SPMS kommt, und es sind nach meiner Erfahrung sehr viele enttäuschte Patienten dabei, nach so vielen Jahren, da sie darauf gewartet haben, denen man jetzt sagen muss: Für Sie ist es jetzt leider nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen dazu. – Herr Dr. Hoffmann, Sie auch dazu? Das vermute ich mal; okay. – Dann fangen wir mit Herrn Ziemssen an, dann Herr Hoffmann.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja, ich will mit der letzten Frage beginnen. Natürlich ist Hoffnung immer wichtig. Bei einer Medikation, die nicht indiziert ist und nicht die Wirkung erreicht und auch nicht das Label erfüllt, muss man es eben mit den Patienten besprechen. Wir sehen eindeutig vom zugelassenen Label die aktive SPMS, und deshalb müssen wir bei

den Patienten, denen wir Siponimod verschreiben wollen, die Aktivität nachweisen. Das tut man aktuell damit, dass man einen Patienten hat, der eine sekundär chronisch progrediente MS hat und somit eben eigentlich nicht mehr mit anderen Medikamenten therapiert werden darf und dann aktuell eine Schubsymptomatik oder MRT-Krankheitsaktivität aufweisen muss, die ihn für diese aktive SPMS qualifiziert. Wenn er diese Marker nicht hat, dann gibt es im Moment keine zugelassene Medikation, keine Indikation für das Medikament, weil das Siponimod speziell bei diesen Patienten, bei denen diese Aktivität nachweisbar ist, besser wirkt als bei denjenigen Patienten, bei denen keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar ist. Das ist wahrscheinlich auch eine Krankheitsentität, die therapeutisch viel, viel schwieriger anzugehen sein wird, weil da die Entzündungsprozesse – – Wir haben im Moment überwiegend antientzündliche Medikamente zur Verfügung, und da können sie eben in der Form nicht mehr wirken, wenn diese Entzündung nicht mehr in dieser Form da ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Ziemssen. – Herr Hoffmann, bitte.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Ich beziehe mich auf die Frage, ob der Effekt sozusagen auch vorhanden ist, denn er ist ja schubunabhängig vorhanden. Da kann man aus der Studie gar nicht so viel ablesen. Wir wissen ja aus den Arbeiten von Ludwig Kappos zu den Untersuchungen bei Daclizumab, dass selbst in der frühen Phase der Erkrankung ein großer Teil der Behinderungsprogression nicht direkt durch Schübe erklärt ist.

Meine Interpretation der EXPAND-Daten geht auch nicht dahin, dass man sagen kann: Bei Patienten, die Schübe haben, kann ich durch Behandlung der Schübe die Progression verhindern. Das wäre sozusagen genau die Frage, warum die Patienten von den bisherigen Medikamenten, die sie ja haben und deren Effekte auf die Schübe in aller Regel bewiesen ist, bezogen auf die Progression nicht profitieren. Ich sehe das eher so – das geht vielleicht auch ein wenig in die Richtung dessen, was Herr Ziemssen gerade ausgeführt hat –, dass diese Frage, wie viel fokal entzündliche Aktivität noch da ist, eher ein Biomarker ist – also, wie viel fokal entzündliche Aktivität ist noch da? –, der uns sagen kann, mit wie hoher Wahrscheinlichkeit der Patient auf die Therapie mit Siponimod respondieren wird.

Ich würde es an dieser Stelle auch anders formulieren als Herr Ziemssen. Ich würde jetzt nicht sagen, das zeigt uns, wie stark der Patient profitiert. Vielmehr zeigt es uns, mit welcher Wahrscheinlichkeit er profitiert. Deswegen finde ich es auch vernünftig, dass man sagt, man stratifiziert Patienten jetzt noch einmal nach der Erfolgswahrscheinlichkeit, und dementsprechend ist ja die Zulassung durch die EMA auch erfolgt. Aber dahinter steht sicherlich nicht der Gedanke, dass es darum geht, Progression zu verhindern, die durch Schübe ausgelöst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoffmann. – Ich gehe noch einmal zurück zu Frau Scheiderbauer. – Frau Scheiderbauer, beantwortet das Ihre Fragestellung?

Frau Scheiderbauer: Ich bin nicht sicher, ob die mittlere Frage beantwortet ist. Ich weiß nicht, wie konkret die Kollegen mit denjenigen Patienten umgehen, die beispielsweise unter Immuntherapie schubfrei sind und eine Progression entwickeln. Werden sie momentan umgestellt, auch wenn es ihnen gut geht, oder stellt jemand von Fingolimod auf Siponimod um? Die Antwort auf diese Frage würde mich noch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe körperliche Reaktionen von Herrn Ziemssen. Wer sich bewegt, hat verloren. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Dasjenige Kriterium ist eben: Wir müssen die Krankheitsaktivität nachweisen, und das bedeutet, die Patienten können dann auf Siponimod eingestellt werden, wenn, wie ich es gesagt habe, eine Schubsymptomatik oder Krankheitsaktivität besteht. Wenn ich zum Beispiel auf einem Interferon oder auf Glatirameracetat bin, muss ich diese Kriterien erfüllen; wenn ich auf einer Immunmodulation bin, nur eine Progression habe und diese Kriterien nicht erfülle, dann ist Siponimod eben auch nicht indiziert.

Anders sieht es natürlich aus, wenn ich eine Umescalation habe. Bei einem Patienten, der schon auf Thysabi eingestellt und darunter sekundär progredient ist, wobei das wahrscheinlich den Hauptteil der Patienten ausmachen wird, könnte ich zum Beispiel theoretisch, weil er eben auf einer hochaktiven Medikation ist, eine Umstellung auf Siponimod vornehmen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Stangel dazu.

Herr Prof. Dr. Stangel (KKNMS): Einem Patienten geht es nicht gut, nur weil er keine Schübe hat, wenn er aber weiterhin progredient ist. Er braucht dann auch irgendeine Therapie, die möglichst die Progression verhindert. Man kann nicht, nur weil der Patient keine Schübe hat, sagen: Dem geht es gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Frau Scheiderbauer, ist es jetzt okay?

Frau Scheiderbauer: Ja, dem würde ich in der Tat zustimmen. Es hat mich gewundert, dass es hier so viel um Schübe geht, während der eigentliche Bedarf der Patienten ein ganz anderer ist. – Aber das war jetzt eine Stellungnahme, die ich ja nicht äußern sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Fasshauer, Herrn Niemann, Herr Eyding und Frau Bickel.

Frau Fasshauer: Die Antworten von Herrn Ziemssen auf die Fragen zum Rebound-Effekt würde ich dann doch noch etwas hinterfragen. Ich hätte jetzt zwei Fragen, aber auch zu diesem Reboundeffekt, der ja nicht nur bei Fingolimod und Thysabi beschrieben wird. Fingolimod hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Siponimod. Haben Sie Reboundeffekte bei der Studie gefunden, so wie bei den anderen beiden beschriebenen Präparaten? Das wäre meine erste Frage.

Es wurde auch schon mehrfach auf die Veränderungen der Hirnatrophie eingegangen, also Effekte auf die Veränderung des Gehirnvolumens in Form der Hirnatrophie, und es wurden signifikante Effekte auf die Kognition postuliert. Das habe ich in mehreren Gutachten bzw. Stellungnahmen gelesen.

Unabhängig von der MS beeinflusst natürlich das Lebensalter die Hirnatrophie am stärksten, und viele der sekundär progredienten MS-Betroffenen sind natürlich nicht die jungen Patienten. Für wie sicher halten Sie diesen MRT-Surrogatparameter für die individuelle Situation der Patienten, gibt es Langzeitstudiendaten zur Korrelation von MR-Parametern der

Hirnatrophie mit kognitiven Defiziten und mit der Behinderungsprogression, und ist in der klinischen Routine die MR-gemessene Hirnatrophie geeignet, individuelle Therapieentscheidungen zu begründen? Das würde mich jetzt als Betroffene interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Novartis, bitte.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Sie haben jetzt eine sehr lange Fragen gestellt. Ich greife jetzt ein Thema heraus, um es zu beleuchten, das Thema Kognition, das Sie angesprochen haben und das gerade in der SPMS-Therapie an Bedeutung gewinnt.

Wir haben in EXPAND viele Tests gemacht, eine ganze Batterie. Wichtig dabei hervorzuheben ist der SDMT, ein Test, der die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit misst. Das ist ein etwas sperriges Wort. Er zeigt mehr oder minder auch, wie der Alltag funktioniert. Ein solcher Test kann auch Lesen erfassen. Fähigkeiten wie das Lesen sind gerade in der MS oftmals eingeschränkt. Vielleicht muss ich da noch mal betonen, dass wir in der Studie sehr signifikante Effekte in diesem Test, dem SDMT, sehen, und diesen Effekt sehen wir auch signifikant in der Subpopulation B. Wie gerade schon angeklungen ist, ging es sehr viel um die Schübe. Das zeigt neben den Effekten auf die Behinderungsprogression auch, dass Siponimod deutlich mehr kann als Schübe unterdrücken und dass es eine Innovation für die schwer betroffenen Patienten ist.

Zu der Frage, die gerade aufgekommen ist: Was wird denn zurzeit in der Praxis behandelt? Wir haben in Deutschland eine Beobachtungsstudie gestartet, die AMASIA. Da konnten wir jetzt in den ersten Monaten schon einige Patienten einschließen, in Deutschland 48 Patienten. Vielleicht ist es ganz hilfreich, sie einmal zu beleuchten. Die Patienten sind im Mittel 50 Jahre alt, haben 20 Jahre MS; das trifft sich sehr gut mit der EXPAND. Die Patienten haben im Durchschnitt im Median einen EDSS von 4,5. Das heißt, sie sind fast noch ein bisschen früher dran als in der EXPAND. Aber zwei Drittel dieser Patienten haben einen eingeschränkten Wert im SDMT. Das heißt, sie sind bereits kognitiv beeinträchtigt. Da sehen wir positive Ergebnisse für Siponimod. Deswegen zeigt sich auch da noch einmal ein guter Nutzen von Siponimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ettle. – Reicht das, Frau Fasshauer? – Ja. – Herr Ziemssen, Sie noch mal?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich würde einfach noch etwas zur Hirnatrophie sagen. Ich glaube, wenn man die Hirnatrophie wirklich professionell erfasst, wie das in der Studie durchgeführt wird, dann ist das ein sehr guter Parameter. Meines Erachtens ist wirklich für jeden gut nachzuvollziehen, genau wie beim Herz oder anderen Organen, dass die Größe des Gehirns oder der Schaden des Gehirns eine sehr gute Aussage zulässt, welche Funktion das Gehirn dann hat. Das ist nicht eins zu eins, weil die Hirnatrophie bei der MS natürlich nicht wie bei Alzheimer in einem speziellen Bereich auftritt, sondern sie eben sehr viele Gehirnbereiche betrifft. Deshalb wird es, wenn ich mir das in der kurzfristigen Studie anschau, nicht so fix mit bestimmten neurologischen Ausfällen korrelieren. Wenn ich mir das aber über längere Zeiträume anschau, korreliert die Gehirnatrophie sehr gut mit Outcomes wie zum Beispiel Gehfähigkeit oder Kognition.

Das Problem ist, dass der Parameter jenseits von klinischen Studien schwierig zu erheben ist. In Dresden haben wir seit zwei Jahren ein fixes MRT-Protokoll; wir behandeln schon damit. Bei uns bekommt der Patient einmal im Jahr einen Scan, und da wird auch darauf

reagiert, wenn wir sehen, dass zum Beispiel ein Patient Gehirnvolumen verliert. Ich habe heute, gerade jetzt, bevor ich hierher kam, einen Patienten gesehen, der im letzten Jahr 2 Prozent seines Gehirnvolumens verloren hat – normal ist 0,3, 0,4 Prozent –, und natürlich werden wir darauf reagieren. Es ist nur die Art und Weise, die schwierig in die Praxis umzusetzen sein wird. Aber eigentlich wäre das der Goldstandard, sich an solchen Dingen zu orientieren und die Gehirnatrophie als solchen Parameter zu integrieren. Das scheitert im Moment eben an Radiologen und an der standardisierten Durchführung des MRT. Aber wenn ich MS-Patient wäre, würde ich das auf jeden Fall bei mir machen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Jetzt habe ich Herrn Niemann, Herrn Eyding, Frau Bickel und Frau Scheiderbauer, und dann müssen wir irgendwann auch mal zum Dossier zur multiresistenten pulmonalen Tuberkulose kommen. Das ist aber das Nächste. – Keine Angst, Herr Ziemssen, dazu brauchen Sie nichts zu sagen. – Jetzt bitte Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mit der Stellungnahme haben Sie Daten vorgelegt, dass bei maximal 22 Patienten eine potenzielle Entblindung vorlag. Wie sind denn die Ergebnisse für die Teilpopulation, wenn diese Patienten nicht berücksichtigt werden, insbesondere natürlich für die Endpunkte Behinderungsprogression und jährliche Schubrate?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wer vom pU beantwortet die Frage? – Bitte schön, Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Ich glaube, da gibt es keine zwei Meinungen. Über das Thema sollten wir hier auch reden. Vielleicht hole ich noch ein bisschen weiter aus und erkläre, was da passiert ist, damit es jedem klar ist.

Wir haben hier eine doppelblinde Studie vorgelegt. Das ist immer das Nonplusultra; das haben wir auch in der EXPAND so gemacht. Der Standard in MS-Studien ist so, dass wir separate Datenbanken für den Prüfarzt und dann auch für den EDSS-Arzt haben. Wir haben separate Teams. In dem Fall hier haben wir sogar noch ein zusätzliches Team, eine zusätzliche Datenbank für die Herzrate. Es ist nämlich so, dass bei der ersten Dosis – ich denke, das wissen wir schon aus Fingolimod-Zeiten –, Siponimod einen Einfluss auf die Herzfrequenz hat. Er ist hier sehr abgeschwächt, weil wir die Therapie langsam einschleichen. Nun war es so: Bei diesen unterschiedlichen Datenbanken gab es in der Tat Fehler, und es gab in Einzelfällen Zugriffsrechte auf die falsche Datenbank. Was da wichtig ist zu verstehen: Die Verblindung an sich war immer da. Es war also niemals offensichtlich, dass ein Patient zu Siponimod oder zu Best Supportive Care randomisiert ist. Es musste auf Umwegen bewusst Zugriff auf diese falsche Datenbank geschaffen werden, und dann musste man aufgrund der Änderung in der Herzfrequenz raten, ob jemand Siponimod oder ob jemand Best Supportive Care hat.

Da richten wir vielleicht auch noch mal den Blick auf die E-Mail: Wir haben hier nur eine Studie und haben deswegen mit der EMA auch sehr, sehr lange Diskussionen dazu geführt. Im EPAR kommt die EMA ganz klar zu dem Schluss, dass durch diesen Sachverhalt kein Einfluss auf diese Ergebnisse gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Niemann, ist das okay so?

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Niemann: In der Gesamtpopulation der Studie zeigt sich beim primären Endpunkt für diejenigen Patienten, bei denen potenziell die Verblindung aufgehoben war, dass der primäre Endpunkt bei den Ergebnissen deutlich besser war als für die Gesamtpopulation, was ja doch irgendwie stutzig macht und das Vertrauen in die Daten nicht gerade erhöht. Dementsprechend wäre es trotzdem wichtig, die Daten für diese Teilpopulation als Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss derjenigen Patienten zu haben, die potenziell entblindet waren; dies nur als Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das?

Herr Dr. Ettle (Novartis): Folgende Antwort: Ja, es ist in der Tat so, in der Population, die potenziell die Entblindung hatten, waren die Effekte etwas anders. Das war aber auch so: Wenn man die Patienten genau anschaut, so hatten sie an Baseline auch eine viel stärkere Aktivität. Das spricht ja eher genau dafür, was wir eben schon besprochen haben: Es kann sein, dass Patienten, die noch eine aktivere SPMS haben, sogar noch mehr von Siponimod profitieren. Das ordnet dieses Ergebnis vielleicht noch ein bisschen ein. Am Ende hat sich die EMA das trotzdem so genau angeschaut, und es kam am Ende bei allen Analysen für die EMA auch heraus, dass es keinen signifikanten Einfluss hat.

Vielleicht noch, wenn es um die Relevanz des Einflusses des Themas auf das Ergebnis geht: Potenziell betraf es in dieser Subgruppe bis zu 22 Patienten – wie gesagt, potenziell –, bei denen der Arzt eventuell hätte erraten können, welche Therapie es ist. Das sind weniger als 12 Prozent der Subpopulation B, was dann letzten Endes als Anteil an falschen Patienten auch okay wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, das war es?

Herr Dr. Niemann: Ja, das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Eyding, Frau Bickel, dann Frau Scheiderbauer, Frau Mai und Frau Fasshauer, anschließend Frau Biester noch mal mit einem neuen Thema. Dann schauen wir mal, ob wir noch Kerzen anzünden, damit wir eben die Tuberkulose später machen; aber die können wir auch im Dunkeln noch abarbeiten. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ich muss noch mal zu der Schubrate zurückkommen. Die Diskussion geht für mich jetzt eigentlich in die Richtung, dass die Zielgruppe eben die Gruppe ist, die keine Vortherapie bekommen hat; das ist für mich nach wie vor so. Ich würde dazu jetzt noch eine konkrete Frage an die klinischen Experten stellen: Wie erklären Sie sich, dass durchgängig, also symmetrisch in beiden Armen, die Schubrate bei den Gruppen, die Vorbehandlung haben, in der Studie selber viel höher ist? Ungefähr – ich weiß es gar nicht – 0,19 zu 0,03 ist das Verhältnis von Vorbehandelten zu nicht Vorbehandelten in der Studie. Wie erklären Sie sich das denn, dass die Schubrate so viel höher ist, außer dadurch, dass durch das Wegnehmen der schubreduzierenden Behandlung im Vorfeld der Effekt davon weggenommen ist?

Daran schließt sich eine zweite Frage an: Würde man bei SPMS, wenn man Siponimod nicht hätte, bei einer Schubaktivität von SPMS-Patienten keine zugelassene schubreduzierende Medikation mehr geben? – Das wären die beiden Fragen an die klinischen Experten.

Die Frage an den pU ist: Ich habe es jetzt nicht ganz verstanden. Es gibt eine Subgruppenanalyse, die auch im Dossier und in der Nutzenbewertung enthalten ist, die da lautet, Patienten mit Vorbehandlung versus Patienten ohne Vorbehandlung in Bezug auf alle Effekte, auf alle Endpunkte, die wir da haben – da sehen wir ja keine Interaktion bei den Schüben –, weswegen Sie die Gesamtpopulation heranziehen? Ich hätte mir eigentlich gewünscht – das kann man per Meta-Regressionsanalyse oder eben auch per Subgruppenanalyse machen –, dass man genau zur Adressierung dieser Frage nicht etwa Vorbehandelte versus nicht Vorbehandelte untersucht, sondern dass man nicht Vorbehandelte plus eine lange Zeit nicht Vorbehandelte, die sich sozusagen dieser nicht vorbehandelten Gruppe irgendwie annähern, versus diejenigen untersucht, die eine kürzere Zeit nicht vorbehandelt waren. Diese Subgruppenanalyse gibt es, wenn ich es richtig gesehen habe, nicht. Es klang jetzt gerade einmal so durch, dass es eine Subgruppenanalyse kleiner ein Jahr versus größer ein Jahr gebe; aber ich habe das nicht gefunden und bitte da einfach noch einmal um Klärung.

Wenn es die von mir gerade angesprochene Subgruppenanalyse nicht gibt, wäre die Frage, ob man sie noch bekommen könnte. Also, noch einmal: Die Frage, welche Subgruppenanalyse ich für relativ aussagekräftig hielte, auch weil sie statistisch besser gepowert wäre als der Vergleich, den wir jetzt haben, bezöge sich auf die Patienten, die gar nicht oder lange Zeit nicht vorbehandelt waren, versus diejenigen, die kürzere Zeit nicht vorbehandelt waren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich muss das jetzt ein bisschen sortieren, insbesondere diese Subgruppenanalyse um die Frage: Was ist willkürlich, zufällig, oder was ist irgendwie getriggert? Das kriege ich im Moment nicht auf die Reihe. Aber vielleicht können mir Herr Hoffmann, Herr Stangel oder Herr Wasmuth dazu etwas sagen und die Fragestellung von Herr Eyding beantworten. – Herr Hoffmann.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Also, zu der Fragestellung Subgruppenanalyse kann ich jetzt nicht so viel sagen. Aber ich finde, wir kommen immer wieder zu der falschen Frage zurück. Frau Scheiderbauer hat das vorhin auch noch mal unterstrichen.

Bei den Patienten in diesem Krankheitsstadium geht es nicht an erster Stelle um Schubprävention, sondern eben um die Frage, wie die Behinderungsprogression beeinflusst wird. Was bei Ihnen, Herr Eyding, sozusagen gedanklich mitschwingt, ist Folgendes: Man müsste sich jetzt überlegen, bei Patienten versuchsweise die krankheitsmodifizierende Therapie abzusetzen, weil wir wissen, dass im Hinblick auf den Hauptzielpunkt Progression von diesen Medikamenten, die der Patient hat, nichts zu erwarten ist, und dann beobachten wir, ob Schübe auftreten oder nicht. Aber damit kommen wir meines Erachtens in eine völlig konträre Situation zu dem, was wir über das Siponimod wissen, nämlich dass die Effektivität eigentlich dann gegeben ist, wenn wir den Patienten früh mit diesem Medikament behandeln, dann, wenn der EDSS noch nicht so hoch ist und die Krankheitsdauer noch nicht so lang ist. Das heißt, wir würden den Patienten in eine Art Warteschleife bringen, dann immer weiter nach Krankheitsaktivität suchen und schließlich irgendwann die Entscheidung fällen, ob er

jetzt auf eine standardmäßige krankheitsmodifizierende Therapie oder auf Siponimod zurückgehen soll. Das Ganze passiert aber in einem Szenario – das hatte ich ja vorhin schon gesagt –, da diese Schübe zu dem eigentlichen Thema, zu der Behinderungsprogression des Patienten, langfristig gar nicht mehr viel beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoffmann. – Jetzt muss ich mal gerade gucken: Herr Professor Stangel. – Herr Wasmuth dazu nicht?

Herr Prof. Dr. Stangel (KKNMS): Ich wollte noch mal auf folgende Frage eingehen: Wird bei solchen Patienten die Therapie auch abgesetzt? – Die Antwort ist ein klares Ja. Für Patienten, die weder klinische Schübe noch eine Kernspinaktivität haben, aber trotzdem progredient sind, wird zum Beispiel von der nordamerikanischen Leitlinie auch klar empfohlen, dann, wenn sie das über zwei Jahre nicht mehr haben, die bislang bestehende Immunmodulation – das war ja zu Zeiten, bevor es das Siponimod gab – abzusetzen, weil wir letztlich wissen, dass wir in dieser Phase mit den bisherigen Therapien nicht mehr viel erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Sie gesehen, Herr Eyding, aber wir machen es jetzt mal der Reihe nach. Wir können dann auch noch sehr differenziert den Zulassungsstatus für Patienten ohne Schübe diskutieren. Da wird es dann relativ dünn, wenn man sich darüber unterhält; da ist nämlich nichts mehr zugelassen. Selbst wenn man Interferon als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hätte, wären wir in dieser Kohorte Off-Label gewesen. Ich sage das nur, damit wir das einordnen können und uns hier nicht an einem Kriegsschauplatz abarbeiten. – Herr Wasmuth dazu, dann noch mal Herr Eyding dazu, aber bitte konkrete Fragestellung. Dann mache ich noch die Letzten, und dann ist hier Feierabend, weil die anderen schon über 30 Minuten warten. – Bitte schön, Herr Wasmuth noch mal.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich möchte noch einmal ganz konkret auf die Frage von Herrn Eyding nach dem Einfluss der Vortherapie eingehen. Das ist ja wirklich zentral heute hier, und uns hat es auch beschäftigt. Das heißt, wir haben das zunächst im Dossier dargestellt. Sie haben hier den nicht signifikanten Interaktionstest zitiert. Wir haben sowieso eine randomisierte Studie.

Wir haben uns auch danach für die Stellungnahme nochmals ganz unterschiedliche Analysen angeschaut. Zunächst haben wir uns angesehen: Wie war denn die mediane Zeit des Absetzens? Sie war ein Jahr, und zwar relativ gleich in den beiden Armen. Dann haben wir uns eine Analyse angesehen: Was ist denn tatsächlich, wenn man alle Patienten mit Disease-Modifying-Therapien ein Jahr vor Einschluss herausrechnet? Auch da sieht man weiterhin einen signifikanten Effekt bei der Schubrate. Dann sind wir noch einen Schritt weitergegangen und haben uns zwei Jahre angeschaut. – Herr Hecken, Sie haben ja gerade den Zulassungsstatus erwähnt. – Wir haben also da alle zugelassenen Arzneimittel als Vortherapie herausgerechnet, und auch hier sieht man den entsprechenden Effekt, die Signifikanz bei den Schubraten. Man sieht ebenso: Mit jeder Analyse verliert man an Patienten. – Also, wir haben ganz viele Dinge gemacht. Ich glaube, irgendwann ist man einfach bei der Einzelfallbetrachtung oder hat wirklich nur noch eine Handvoll Patienten, und das macht es dann am Ende schwierig.

Vielleicht noch ein Wort zu dieser Analyse mit einem Jahr. Uns hat es wirklich umgetrieben, sodass wir zwischen der Stellungnahme und jetzt tatsächlich nochmals gerechnet haben und auch noch mal dieses eine Jahr vorher angeschaut und wirklich mit allen Therapien, die vorher waren, verglichen haben. Wie schon gesagt, auch hier fand sich ein signifikanter Effekt. Er war jetzt noch nicht in der Stellungnahme. Das könnten wir Ihnen aber, wenn das auf die Frage von Herrn Eyding von Interesse ist, gern noch schicken. Aber es bleibt dabei: Bei allen Analysen sieht man die signifikante Reduktion der Schubrate und damit auch den Zusatznutzen von Siponimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth, danke schön für das Angebot. Es wäre gut, wenn Sie es uns schicken; besser zu viel als zu wenig. Wir können es uns dann auf alle Fälle noch einmal anschauen. – Herr Eyding, jetzt noch eine Nachfrage. Dann habe ich, nur der guten Ordnung halber, Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Mai, Frau Fasshauer und Frau Biester. Also, wir haben noch mehrere Leute, die auf der Liste stehen, und deshalb sollten wir den anderen auch noch eine Chance geben. – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich mache es ganz kurz. – Schön, dass es diese Analyse gibt. Ich weiß nicht, ob das ein Interaktionstest ist, größer ein Jahr versus kleiner ein Jahr. Das werden wir dann ja sehen. Die Frage, die mir jetzt von den klinischen Experten noch nicht beantwortet ist, also an Herrn Hoffmann: Wir beschäftigen uns hier nur mit den Schüben, weil das der einzige Effekt ist. Wenn wir die Behinderungsprogression als Effekt hätten, wäre das sicherlich der viel relevantere. Das ist der einzige positive Effekt hier, der für mich noch immer ein bisschen danach aussieht, dass man durch den Lift-Off der DMT bei Schubaktivität vorher, die nicht mehr da ist, weil man eben therapiert hat, irgendwie hier sichtbar wird, was man daran sehen kann oder was dadurch nahegelegt wird, dass wir absolut in der Studie mehr Schübe bei den vorbehandelten Patienten als bei den nicht vorbehandelten Patienten haben.

Die Frage, die noch offen ist, die noch immer nicht beantwortet ist, lautet: Wie erklären Sie sich, dass die Schubrate in dieser Patientengruppe so viel höher ist als in der nicht vorbehandelten Gruppe, wenn diese Schübe doch angeblich gar keine Rolle mehr spielen? Im Grunde genommen ist das die Frage, die Frau Bickel auch schon gestellt hat: Betrachten wir mit denen, die vorbehandelt sind und deswegen keine Schübe haben, nicht eigentlich die falsche Patientengruppe mit der falschen Vergleichstherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Eyding. – Wer möchte? – Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Herr Eyding, Sie haben einen ganz wichtigen Punkt angesprochen, der vorhin schon genannt wurde, und das ist das Thema Bildgebung. ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Stopp! – Jetzt können Sie ganz langsam wieder anfangen. – Ja; bitte. – Okay.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Herr Eyding, Sie haben einen ganz wichtigen Punkt angesprochen. Das ist das Thema, dass wir ja die Schubrate haben. Das stimmt nicht ganz so. Wir haben nämlich noch das Thema Bildgebung, das wir diskutieren sollten. Uns ist bewusst, dass das bisher in diesem Verfahren nie als patientenrelevant betrachtet wurde. Aber es gibt hier schon einen grundlegenden Unterschied, auf den wir schauen sollten. Wir

haben in der Subpopulation B die Bildgebung entscheidend für die Auswahl des Medikaments. Wir erinnern uns: Die Subpopulation B waren die Patienten ohne Schübe, aber mit einer positiven Bildgebung. Deswegen sind wir der Meinung: Wenn die Bildgebung entscheidend für die Auswahl des Medikaments und der Subpopulation ist, hat es auch eine große Relevanz für die Interpretation. Deswegen sollte durchaus auch berücksichtigt werden, dass wir hier in allen Analysen, was die Bildgebung betrifft, deutlich signifikante Effekte sehen, und dies auch für die Subpopulation B.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ettle. – Jetzt Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Frau Biester. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage noch mal an die Kliniker. Wie ist denn jetzt die Reduzierung von Schüben ein patientenrelevanter Endpunkt in dieser Indikation, die wir hier betrachten? Das ist mir immer noch nicht ganz klar, weil Sie eigentlich immer von Behinderungsprogression sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Hoffmann.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Die Antwort ist Ja, aber nicht der entscheidende Endpunkt. Es ist so: Wir wollen als wichtigstes Ziel etwas gegen die Behinderungsprogression haben. Nun ist es so, dass im Stadium der SPMS die Schübe langfristig zu der Behinderungsprogression nicht mehr so viel beitragen. Trotzdem ist es so, dass ein einzelner Schub für den Patienten zumindest vorübergehend eine erhebliche Rolle spielen kann, zur Behinderung führen kann, zum Krankenhausaufenthalt, sekundären Komplikationen, was auch immer man sich da vorstellen mag. Das heißt sozusagen: Auch wenn es nicht die primäre Zielgröße ist, ist es ein relevantes Nebenthema, dass der Patient keine Schübe haben sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich würde sagen, dass die Progression das Entscheidende ist. Das Problem ist, was wir eben schon gesagt haben: Für diese Patienten ist eigentlich gar nichts anderes geeignet, weil sämtliche Therapien eben schon versagt haben. Trotzdem ist es so: Wir sehen, dass bei diesen Patienten das Problem ist, dass dort der Schub schon sehr patientenindividuell eine Rolle spielen kann, dass aber vielfach diese Patienten schon berentet sind, sodass finanziell der Schub natürlich nicht so viel bedeutet. Aber für die Patienten selbst hat er durchaus eine relevante Funktion, weil die Patienten da auch Defizite entwickeln können, die sie in ihrem Alltag dann weiter einschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Wen haben wir jetzt noch? – Herr Linker, bitte.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Ich wollte noch einen Punkt machen, der vielleicht noch gar nicht so herauskam. Ich glaube, Schübe sind schon auch für die Behinderung relevant; das kann man nur auf dem Schweregrad der Erkrankung, auf den wir hier schauen, nicht abbilden. Im Median hatten die Patienten in der Studie einen EDSS von 6,0. Ein Patient mit diesem Wert 6,0 vom EDSS ist definiert als jemand, der mit einer Gehhilfe läuft, egal, wie weit er läuft. Wenn also ein Patient jetzt 500 Meter mit einer Gehhilfe läuft, er dann einen schweren Schub seiner Motorik bekommt – die Schübe bei den sekundär chronisch

Progredienten sind leider überwiegend motorische Schübe; das wissen wir auch aus der Alltagserfahrung ganz gut – und nur noch 100 Meter läuft, so ist das natürlich für seine Lebensqualität und auch für den Alltag höchst relevant. Der EDSS bleibt aber bei 6,0; denn er läuft immer noch mit einer Gehhilfe, und er läuft immer noch 100 Meter. Von daher würde ich das schon noch ein bisschen erweitern wollen, was die Kollegen vorher gesagt haben: Schübe sind unter Umständen durchaus behinderungsrelevant, nur mit dem Tool, mit dem wir hier gucken, leider nicht erfassbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Diese Ergänzung, glaube ich, ist noch einmal ganz wichtig, Herr Professor Linker. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Scheiderbauer, dann Frau Mai, dann Frau Fasshauer, dann Frau Biester.

Frau Scheiderbauer: Ich habe eine kurze Nachfrage an Herrn Ziemssen, weil ich eben überrascht war. Er macht da tatsächlich Gehirnatrophie – es geht in einigen Stellungnahmen auch um die Hirnatrophie – zur Grundlage individueller Therapieentscheidungen, weil es die Evidenz dafür so nicht gibt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich habe gesagt, dass das Gehirnvolumen gemessen wird und dass es bei uns in die Gesamtbetrachtung des Patienten Eingang findet. Aber Sie müssen sehen: Wenn Sie einen Patienten haben, der massiv an Gehirnvolumen verliert, können Sie nicht so weitermachen. Nur stelle ich nicht die Therapie nach Gehirnvolumen ein; aber das Gehirnvolumen dient uns dazu, Patienten zu identifizieren, die nicht gut therapiert sind. Ich glaube, das wird jeder verstehen. Wenn Sie das wüssten und wenn Sie das messen können, müssen Sie darauf reagieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn ich das richtig im Ohr habe, Herr Ziemssen, hatten Sie eben auch gar nicht hinzugefügt, dass Sie es täten, sondern dass Sie, wenn Sie Patient wären, Wert darauf legten, dass das in die therapeutische Entscheidung zumindest einbezogen würde. So habe ich es jedenfalls mitgeschrieben, weil ich hier auch noch das Wortprotokoll führe.

Herr Prof. Ziemssen (DOG): Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, siehste, Papa bleibt wach. Okay. – Frau Scheiderbauer, Nachfrage?

Frau Scheiderbauer: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat es nicht zum Goldstandard erhoben, er hat nur gesagt, dass er es selber anwenden würde.

Frau Scheiderbauer: Er ist ja kein Patient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. Okay. – Frau Mai.

Frau Dr. Mai: Ich würde gerne noch eine Frage zu dem Schweregrad der Krankheitsschübe an die Kliniker richten. Mich würde interessieren, ab wann Sie bei der etwas fortgeschrittenen SPMS die Einstufung als schwerwiegende und schwere Schübe sehen würden, sodass Sie diese dann entsprechend, so wie der pharmazeutische Unternehmer es eingereicht hat, unter Steroidbehandlung und auch gegebenenfalls mit Hospitalisierung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer möchte? – Niemand. Es spielt keiner mehr mit. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es ist natürlich schwierig. Herr Linker hat gerade gesagt, dass die Behinderung überwiegend über den EDSS dokumentiert wird. Wenn ich im Schub einen EDSS erhebe und der Patient nicht komplett rollstuhlpflichtig geworden ist, dann ist es natürlich sehr schwierig, das mit Hilfe des EDSS einzuschätzen. Da gilt die Alltagstauglichkeit des Patienten. Hospitalisierung würde ich als schwerwiegend einschätzen. Schwierig ist Folgendes: Die Patienten sind schon sehr eingeschränkt, und in einer solchen Situation, eben mit einer nicht existenten Skala, dort die Behinderung einzuschätzen, ist sehr, sehr schwierig. Deshalb würde ich postulieren: Wenn der Patient in seinem Alltag nicht mehr versorgt werden kann und deswegen eine Hospitalisierung erfolgen kann, ist das für den Schweregrad relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Reicht das, Frau Mai?

Frau Dr. Mai: Ja, das reicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Fasshauer.

Frau Fasshauer: Meine Frage nach den Rebound-Effekten ist noch nicht beantwortet worden. Ich würde dann in diesem Zusammenhang auch die Kliniker noch etwas fragen, die die Studie betreut haben. Ich habe beim Nachschauen von Nebenwirkungen gesehen, dass zum Beispiel Epilepsie und Makulaödem unter Siponimod deutlich häufiger auftreten als unter Fingolimod. Natürlich war die Ausnahme Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre. Da war es doch eine relativ hohe Epilepsierate, wobei im Hinblick auf Erwachsene nur berichtet wird, dass Epilepsie nur gelegentlich auftritt. Bei Siponimod waren es 1,7 Prozent im Vergleich zu Placebo mit 0,4 Prozent, Makulaödem unter Siponimod 1,8 Prozent im Vergleich zu 0,5 Prozent bei Fingolimod. Diese Daten kann man ja nachsehen. Gibt es Erklärungen für dieses höhere Auftreten von Epilepsie und Makulaödem?

Was mich auch gewundert hat und wozu ich eben nachfragen wollte, war die Studiendauer. Bei der EXPAND-Studie war sie aufgrund des Designs variabel mit medianer Behandlungsdauer von 18 Monaten und maximal 37 Monaten, also doch kürzer als von der EMA mit drei Jahren insbesondere für sekundär progrediente MS empfohlen. Gab es auch dafür Gründe?

Aber ich bitte auch meine ersten Fragen zu Reboundeffekten unter Siponimod, zur höheren Rate an Nebenwirkungen – Epilepsie und Makulaödem – unter Siponimod und nach der Studiendauer zu beantworten, wenn die Zeit noch ausreichend ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben keine Alternative, Frau Fasshauer, wir beantworten alles und machen danach noch eine neue Baustelle mit Frau Biester auf. – Wer möchte? Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Um mit der letzten Fragestellung zu beginnen: Gerade bei einer Therapie, die Sie gegen Best Supportive Care vergleichen, wollen Sie natürlich, dass der Patient möglichst kurz nur mit Best Supportive Care versorgt wird. Deshalb glaube ich, es ist sehr gut, dass wir in dem Fall eben wirklich ein solches neues modernes Studiendesign haben, das nicht blind Patienten drei Jahre auf einer anderen Therapie lässt. Wir haben hier gesehen, dass die eigentliche Studie relativ kurz war, was eben zeigt, dass die eigentliche Essenz, um Effektivität oder um Differenzen zwischen den Gruppen zu zeigen, erreichbar ist. Wahrscheinlich wäre der Effekt größer, wenn es über drei Jahre gelaufen wäre. Aber es ist für Patienten eher eine Gefährdung, wenn sie eben länger nicht auf eine wirksame Therapie umgestellt werden können. Deshalb, glaube ich, sind diese neuen Designs sehr wichtig, sodass der Endpunkt erreicht wird, aber eben der Patient nicht länger auf der Therapie verbleiben muss.

Dann zu den Rebound-Effekten. Die Rebound-Effekte spielen vor allem bei Patienten eine Rolle, die schubförmige MS haben. Das spielt wahrscheinlich im Rahmen der sekundären Progredienz weniger eine Rolle. Es gibt ja auch eine Phase-II-Studie zu Siponimod. Dort hat man gesehen, dass bei den Patienten, wenn dort die Medikation beendet wurde, es keinen Rebound in dem Sinne gab, sondern dass sie eben innerhalb von wenigen Monaten, weil die Halbwertszeit von Siponimod im Vergleich zu Fingolimod relativ kurz ist, zur ursprünglichen Krankheitsaktivität zurückgekehrt sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ziemssen. – Jetzt haben wir noch einmal Herrn Rauser vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Biester. – Bitte schön, Herr Dr. Rauser.

Herr Dr. Rauser (Novartis): Frau Fasshauer, ich glaube, wir sind uns hier einig. Sie haben zwei konkrete Beispiele genannt. Die Sicherheit ist natürlich das zentrale Thema, und Sie haben auch schon den Link zu Fingolimod angesprochen. Wir sind hier in einer besonderen Situation, weil wir schon jahrelange Erfahrung mit dieser Wirkstoffklasse haben. Fingolimod wurde in diesem Rahmen hier schon sehr häufig diskutiert, und tatsächlich ist beim Thema Sicherheit auch in der Fachinformation die Verknüpfung vorgenommen worden. Deshalb treten da eben Punkte auf, die wir von Fingolimod kennen, zum Beispiel Rebound. Das tritt aber nicht bei Siponimod auf, soweit wir die Daten bisher haben. Wenn wir uns mit diesen Erfahrungswerten nun die Studie anschauen, dann haben wir keine Überraschungen. Etwas, was ich auch noch erwähnen möchte, ist das Makulaödem, das Sie konkret angesprochen haben. Dessen Auftreten ist in der Subpopulation B nicht signifikant unterschiedlich, tatsächlich häufiger in der Best-Supportive-Care-Gruppe. Auch bei den Krampfanfällen gibt es in der Subpopulation B keine Fälle. Das heißt, Siponimod ist sicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rauser. – Jetzt Frau Biester, bitte. – Entschuldigung, wir haben noch Herrn Linker. – Herr Linker und dann Frau Biester.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Ganz kurz nur: Sie hatten den Vergleich und die erhöhten Prozentzahlen zu Fingolimod angesprochen. Dazu noch eine Ergänzung: Man schaut hier natürlich auf völlig unterschiedliche Populationen. Fingolimod ist in der frühen schubförmigen

MS untersucht. Das sind überwiegend gesunde jüngere Menschen, außer dass sie MS haben, während die Patienten in der Siponimod-Kohorte durchschnittlich an die 50 Jahre alt sind und sie zum Beispiel schon Sehnerventzündungen hatten. Sie haben dann beispielsweise auch ein höheres Risiko für ein Makulaödem und haben natürlich durch die MS leider auch schon ein vorgeschädigtes Gehirn, was wahrscheinlich auch die epileptischen Anfälle erklärt. Ich glaube, das hat eher etwas mit der Studienpopulation zu tun, auf die man schaut, als dass in den Präparaten ein höheres Risiko liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Linker.
– Jetzt habe ich noch Frau Biester.

Frau Biester: Das ist jetzt ein wunderbarer Übergang; ich habe nämlich auch zu den Nebenwirkungen noch Fragen. Ich glaube, die können wir aber auch schnell klären. Ich sehe das Zeitproblem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch, ja.

Frau Biester: Ich habe konkrete Fragen zu den Nachlieferungen vom Hersteller. In der Studie wurden ja alle Ereignisse erhoben, die auch nach Behandlungswechsel aufgetreten sind, was wir sehr gut finden. Allerdings hatten Sie für das Modul 4 die Patienten mit diesen Ereignissen nach Behandlungswechsel nicht in die Auswertung einbezogen, sodass wir zu dem Schluss kamen, dass diese Daten nicht verwertbar sind. Jetzt haben Sie in der Stellungnahme Daten nachgeliefert, und ich zweifle gerade noch an, ob das jetzt vollständig ist. Deswegen meine Frage: In der Stellungnahme sagen Sie, dass das die UE nach Wechsel auf das unverblindete Siponimod sind. Diese Aussage impliziert zwei Dinge: Das sind jetzt nur die Ereignisse nach dem Wechsel, während wir eine Darstellung der verblindeten Phase plus das, was danach kommt, wollen.

Der zweite Punkt ist, dass Sie nur Siponimod adressieren, aber die Patienten ja auch auf andere MS-Therapien wechseln konnten. Was ist mit den Ereignissen? Wenn ich auf die Anlage 2 gucke, die Sie mit den Analysen geschickt haben, die Sie jetzt nach der Dossierbewertung durchgeführt haben, so steht dort auch wieder, dass das nur die doppelblinde Phase betrifft. Das heißt, das wäre genau die Phase, was wir auch schon im Modul 4 hatten. Anhand der Zahlen kommt man nicht dahinter. Deswegen folgende Fragen: Sind in den Auswertungen sowohl die verblindete Phase als auch das enthalten, was nach dem Behandlungswechsel passiert ist? Sind alle Patienten einbezogen, unabhängig davon, worauf sie gewechselt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester, für diese Frage. Wer macht das? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das kann ich klar beantworten. Wir haben zwei Dinge gemacht. Das eine ist: Direkt im Text der Stellungnahme haben wir einfach, wie Sie gesagt haben, Frau Biester, noch mal die neu hinzugekommenen dargestellt, deskriptiv, damit man sieht, was da quasi passiert ist. Gleichzeitig haben wir uns eben noch mal neu die Gesamtanalyse angeschaut, also inklusive der Patienten, die gewechselt sind, und zwar egal, wohin sie gewechselt sind, und haben das im Anhang mit eingereicht. Von daher war vielleicht die Überschrift des Anhangs etwas verwirrend. ... (akustisch unverständlich) Das

kann dann an uns liegen. – Jetzt höre ich Frau Biester nicht mehr, wenn sie etwas sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester bekommt jetzt das Wort.

(Frau Biester: Genau! Ich war noch gar nicht dran!)

Man hat Sie am Ende auch so verzerrt gehört, Herr Wasmuth. – Frau Biester, noch mal eine Nachfrage.

Frau Biester: Alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Herr Wasmuth, dann Zusammenfassung Kress und dann Feierabend, denn ich habe in der Zwischenzeit schon zwei Tuberkulose-tote.

Frau Biester: Ich habe eine ganz zentrale Frage im Anschluss dann dazu, aber das machen wir auch schnell. – Okay, Herr Wasmuth, dann habe ich es jetzt so verstanden, dass alle Patienten drin sind, egal wohin sie gewechselt haben, und es sind auch die beiden Studienphasen mit drin. Also doppeltblind plus auch danach. Der letzte Teil war mir aus Ihrer Antwort nicht ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Es sind alle Patienten drin: die, die nicht gewechselt sind, und zudem die, die gewechselt sind, egal auf was.

Frau Biester: Über den ganzen Studienverlauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Biester: Okay. – Wie sind Sie mit denjenigen Ereignissen umgegangen, die sowohl als Nebenwirkungen als auch aufgrund der Grunderkrankung aufgetreten sein können? Sie haben sie ja sehr großzügig für das Modul 4 herausgerechnet, und eigentlich sollten ja nur diejenigen herausgerechnet werden, die eindeutig auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind – dazu haben Sie sich in der Stellungnahme nicht geäußert –, so wie Sie es auch für die SUEs im Studienbericht geplant hatten. Das wäre wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Herr Wasmuth noch mal.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das ist immer eine schwierige Frage: Was rechnet man jetzt eigentlich heraus, was gehört zur Erkrankung, und was gehört sozusagen nicht zur Erkrankung? Ich denke, wir haben in jedem Fall nach den neuen Templates den Umstand, dass wir letztendlich alles auf PT-Ebene haben, auch wenn wir die Gesamtraten nehmen. Ich glaube, wir haben da ein ganz gutes Bild, um uns die Sicherheit von Siponimod hier an der Stelle anzuschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester.

Frau Biester: Meine Frage war, wie Sie es in den jetzt nachgelieferten Daten gemacht haben, so wie im Modul 4 oder ausschließlich zum Beispiel Schübe, also was eindeutig Erkrankung ist und nicht sowohl als auch sein kann. Wie haben Sie es jetzt gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Analog dem Dossier haben wir das gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also wie im Modul 4, okay.

Frau Biester: Das heißt, Sie haben unsere Kritik da nicht aufgegriffen; alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen habe ich keine. Ich gucke jetzt auch nicht mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, die letzten zwei Stunden zusammenzufassen. Das sollte in einer Stunde geschehen sein, damit wir dann so gegen 17 Uhr mit den Nächsten anfangen können. Wer macht das? – Herr Kress, haben Sie die große Glückskarte gezogen, oder?

Herr Dr. Kress (Novartis): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Glückwunsch namens der Sitzungsleitung. Dann fassen Sie mal kurz zusammen. Nehmen Sie aber bitte alle wesentlichen Komponenten auf.

Herr Dr. Kress (Novartis): Einer der am häufigsten genannten Punkte war der Einfluss der Vortherapie. Ich hoffe, wir konnten auch mit den nachgereichten Daten deutlich machen, dass die Vortherapie eben keinen Einfluss auf das Ergebnis hatte.

Wir haben zudem über die Sicherheit gesprochen. Auch da haben wir die Daten nachgereicht, wie angefordert. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, dass Siponimod ein sicheres Medikament ist. Ich glaube, wichtig ist am Schluss, dass wir uns alle dessen bewusst sind, dass es eine seltene Erkrankung ist, sodass man diese Daten nur an wenigen Patienten erheben kann. Bisher gibt es hier keine zugelassene Therapie; das ist an verschiedenen Stellen angeklungen. Siponimod konnte in der EXPAND-Studie, obwohl es eine seltene Erkrankung ist, zum ersten Mal positive Ergebnisse zeigen. Ich hoffe, wir konnten Sie davon überzeugen, dass es deshalb einen Zusatznutzen in der Population B gibt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, zum einen an den pharmazeutischen Unternehmer, zum anderen an alle Experten und an diejenigen, die auch als Teilnehmer der Bänke und der Patientenvertretung an dieser Anhörung teilgenommen haben. Ich glaube, wir haben umfänglich auch den Kasus knacktus hier diskutiert.

Entschuldigung, dass es am Ende jetzt ein bisschen abgekürzt wurde. Es ist durchaus wichtig, dass wir die Dinge hier diskutieren. Aber auf der anderen Seite muss natürlich auch der nächste pharmazeutische Unternehmer jetzt zu seinem Recht kommen. Sie sitzen jetzt schon eine Stunde in irgendwelchen Chatrooms herum und treiben hoffentlich keinen Unsinn; wir haben ja auch eine Fürsorgepflicht.

Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in die Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Denjenigen, die sich nicht zur nächsten Anhörung erneut einloggen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-049 Siponimod

Stand: Mai 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Siponimod [SPMS]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle II

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Ocrelizumab (Beschluss 02.08.2018)
Cladribin (Beschluss 21.06.2018)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Siponimod	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit sekundär-progredienter Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung.
Interferon beta-1a, L03AB07 Rebif®	Rebif wird angewendet zur Behandlung von • Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1) • Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden).
Interferon beta-1b 1 L03AB08 Betaferon®	Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von - Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
Interferon beta-1b 1 L03AB08 Extavia®	Extavia® ist indiziert zur Behandlung von: • Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). • Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. • Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.
Azathioprin Azathioprin acis 50 mg	ist angezeigt bei schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde
Ocrelizumab	ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1). ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).
Cladribin	wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang:

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. März 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Indikation	9
2 Systematische Recherche	9
3 Ergebnisse.....	10
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte	10
3.2 Cochrane Reviews	15
3.3 Systematische Reviews	30
3.4 Leitlinien.....	56
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	61
Referenzen.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
ARR	annual relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Twice daily
CoI	Conflict of interest
DMD/DMT	disease-modifying drugs/disease-modifying treatments
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOD	every other day
GA	Glatiramer Acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HD	High Dose
HR	Hazard Ratio
HRA+DAT	high disease activity
IFN- β	Beta-Interferone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LD	Low Dose
LoE	Level of Evidence
mcg	Mikrogramm
MS	Multiple Sclerosis
n.s.	Nicht signifikant
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NZT	Natalizumab
OR	Odds Ratio
PRMS	progressive relapsing MS

QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS)
RTI	Respiratory tract infection
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SP	Secondary Progressive
SPMS	secondary progressive MS
TIW	three times a week
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multipler Sklerose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.10.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 821 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 27 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2008 [3].

Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab (vom 16. Oktober 2008)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
- Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
- Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
- Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
- Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.
- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.
- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungs- progression betrug 64 %.

- Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.
- *Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise*
- Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

G-BA, 2016 [6].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 – **Dimethylfumarat**.

Anwendungsgebiet

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [4].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016– **Fingolimod**.

Anwendungsgebiet

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- a) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Oder

- b) Patienten mit rasch fortschreitender schwer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Vergleichstherapie

- a) Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN- β) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie
- b) Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [2].

AM-RL, Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und

- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

G-BA, 2018 [7].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 – **Cladribin**

Anwendungsgebiet

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben
 - o Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - o Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [5].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 – **Ocrelizumab**

Anwendungsgebiet

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

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

- o Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - o Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Beleg für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [8].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 – **Teriflunomid**.

Anwendungsgebiet

Teriflunomid (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN- β) 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

La Mantia L et al., 2016 [11].

Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis.

Fragestellung

To assess the safety and benefit of fingolimod versus placebo, or other disease-modifying drugs (DMDs), in reducing disease activity in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Methodik

Population:

- Patienten mit RRMS

Intervention:

- Fingolimod

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 15 Februar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5152)

Charakteristika der Population:

- 4 Studien: compared fingolimod to placebo (Calabresi 2014; Kappos 2006; Kappos 2010; Saida 2012),
- 1 Studie: compared fingolimod to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010),

- 1 Studie compared fingolimod to other DMDs (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate)
- Participants were affected by relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in all studies, and **secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in a small percentage in two studies; 11% in Kappos 2006 and 2.3% in Saida 2012**

Qualität der Studien:

- We downgraded the quality of the evidence for all included outcomes at 24 months due to significant differences in reasons of incomplete outcome data between fingolimod 0.5mg and placebo groups. We further downgraded the quality of evidence for disability worsening, withdrawals due to adverse events, and MRI gadolinium-enhancing lesions due to insufficient information size and wide confidence intervals. We further downgraded the quality of evidence for withdrawals due to inconsistency.
- Overall we gave a GRADE rating of moderate for relapses, low for disability progression, very low for withdrawals due to adverse events, and low for MRI gadolinium-enhancing lesions.

Studienergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs intramuscular interferon beta-1a or other DMDs:

Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up

- Data from one trial were available to evaluate the primary outcomes during the first 12 months of treatment with fingolimod 0.5 mg compared to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010).
- The overall results (RR 1.18, 95% CI 1.09 to 1.27; moderate quality evidence) indicated a slight advantage for fingolimod 0.5 mg in favouring freedom from relapse
- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.15, 95% CI 1.06 to 1.24)

Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up

- The results indicated no difference in favouring freedom from disability worsening at 12 months between fingolimod 0.5mg and intramuscular interferon beta-1a (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06; low quality evidence)
- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.01, 95% CI 0.98 to 1.05)

Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events

- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.51, 95% CI 0.81 to 2.80; moderate quality evidence)
- Significant risk was found when used at 1.25 mg (RR 2.69, 95% CI 1.54 to 4.72)
- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to serious adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.21, 95% CI 0.72 to 2.02), and significantly higher for fingolimod 1.25 mg (RR 1.85, 95% CI 1.15 to 2.96)

Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up

- The annualised relapse rate was evaluated by one trial at 12 months (Cohen 2010). A significant benefit for fingolimod 0.5 mg (RR 0.48, 95% CI 0.34 to 0.70) and fingolimod 1.25 mg (RR 0.61, 95%CI 0.47 to 0.78) doses compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.

- The number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at 12 months was evaluated by the same trial (Cohen 2010); a slight advantage for fingolimod 0.5 mg (RR 1.12, 95% CI 1.05 to 1.19) and fingolimod 1.25 mg (RR 1.13, 95% CI 1.06 to 1.20) compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

Anmerkung/Fazit der Autoren

The direct comparison with other approved first-line DMDs, in particular intramuscular interferon beta-1a, indicates a higher benefit of fingolimod in terms of relapse prevention, but a significant risk of discontinuation in the first months of treatment. A higher incidence of adverse events was found, suggesting lower tolerability for fingolimod versus interferon beta-1a, requiring careful monitoring over time.

However, the data were inadequate, for the low number of head-to-head RCTs and types of comparisons, with short follow-up duration.

Kommentare zum Review

- Berichtet wurden ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien
- Keine separaten Subgruppenanalysen zu Unterformen der MS (z.B. SPMS)

He D et al., 2016 [9].

Teriflunomide for multiple sclerosis

Fragestellung

To assess the absolute and comparative effectiveness and safety of teriflunomide as monotherapy or combination therapy versus placebo or other disease modifying drugs (DMDs) (interferon beta (IFN), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab) for modifying the disease course in people with MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Teriflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt.: The proportion of participants with at least one relapse at one year or two years; The proportion of participants with disability progression as assessed by the EDSS; The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.
- Sekundäre Endpunkte: u.a. The annualized relapse rate at one year or two years; The number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; Mean change in HRQoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3231)
- All participants had a diagnosis of definite MS according to Mc-Donald's diagnostic criteria (McDonald 2001; Polman 2005), an age ranging from 18 to 55 years and a relapsing clinical course with or without progression (RRMS, **SPMS** or PRMS).

Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day versus placebo for 2257 adults with relapsing forms of MS (Confavreux 2014; O'Connor 2011)
- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day with add-on IFN versus placebo in 650 people with relapsing MS (Freedman 2012; NCT01252355)
- 1 Studie: teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS (Vermersch 2014)

Qualität der Studien:

- All studies had a high risk of detection bias for relapse assessment and a high risk of bias due to conflicts of interest. Among them, three studies also had a high risk of attrition bias due to a high dropout rate and two studies had an unclear risk of attrition bias. Generally, the higher the ratio of participants with missing data to participants with events, the greater potential there is for bias, especially for the high frequency of events. The potential impact of missing continuous outcomes increases with the proportion of participants with missing data. In addition, the studies of combination therapy with IFN and the study with IFN-1a as controls also had a high risk of performance bias and a lack of power due to the limited sample. The evidence in this review was mainly derived from the two large-scale RCTs, in which the high risk of bias lead to low quality evidence for the results of relapse. The results of disability progression were also subjected to a serious indirectness of evidence because disability progression was confirmed in less than six months in both studies. The evidence for disability progression was very low.

Studienergebnisse:

proportion of participants with at least one relapse at one year or two years

- When administrated as monotherapy for 48 weeks to 115 weeks in Vermersch 2014, low dose of teriflunomide was inferior to IFN-1a on the proportion of participants with at least one relapse (RR 2.74, 95% CI 1.66 to 4.53, P value < 0.0001; 213 participants), but there was no difference in reducing the number of participants with at least one relapse for high dose of teriflunomide (RR 1.52, 95% CI 0.87 to 2.67, P value = 0.14; 215 participants).

The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.

- Vermersch 2014 reported the safety of teriflunomide as monotherapy after the core treatment period of 48 weeks to 115 weeks. Compared to IFN_{-1a}, there was no difference for both doses of teriflunomide in the incidence of AEs (low dose: RR 0.97, 95% CI 0.92 to 1.04, P value = 0.43; 211 participants; high dose: RR 0.97, 95% CI 0.90 to 1.03, P value = 0.29; 211 participants) or SAEs (low dose: RR 1.57, 95% CI 0.64 to 3.84, P value = 0.32; high dose: RR 0.79, 95% CI 0.27 to 2.26, P value = 0.66).
- However, the incidence of AEs leading to discontinuation in the IFN group was higher than those in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.38, 95% CI 0.18 to 0.78, P value = 0.008; high dose: RR 0.50, 95% CI 0.26 to 0.96, P value = 0.04).
- The most commonly reported AEs (10% or greater) in either teriflunomide group were nasopharyngitis, headache, paraesthesia, diarrhoea, hair thinning, back pain and elevated ALT levels. Among these AEs, the incidence of diarrhoea in both teriflunomide groups was higher than that in the IFN_{-1a} group (low dose: RR 2.87, 95% CI 1.36 to 6.07, P value = 0.006; high dose: RR 2.64, 95% CI 1.24 to 5.63, P value = 0.01). Compared to IFN_{-1a}, hair thinning was more common with high-dose teriflunomide rather than low-dose teriflunomide (RR 20.20, 95% CI 2.77 to 147.14, P value = 0.003).
- However, elevated ALT levels occurred with a lower frequency in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.36, 95% CI 0.19 to 0.65, P value = 0.0009; high dose: RR 0.33, 95% CI 0.17 to 0.61, P value = 0.0005). In addition, influenza-like illness was reported more frequently with IFN_{-1a} than with teriflunomide (low dose: RR 0.07, 95% CI 0.03 to 0.18, P value < 0.00001; high dose: RR 0.05, 95% CI 0.02 to 0.16, P value < 0.00001). There was a similar incidence of other AEs between the IFN-1a group and teriflunomide groups.

Annualized relapse rate

- Vermersch 2014 reported the data of annualized relapse rate after the treatment period of 48 weeks to 115 weeks (low dose: annualized relapse rate 0.41, 95% CI 0.27 to 0.64; 109 participants; high dose: annualized relapse rate 0.26, 95% CI 0.15 to 0.44; 111 participants; IFN-1a: annualized relapse rate 0.22, 95% CI 0.11 to 0.42; 104 participants). However, we could not calculate the total number of relapses and the standard error due to the variable duration of follow-up, consequently we could not calculate the rate ratio. However, the authors reported the RR on annualized relapse rate, showing that low-dose teriflunomide was inferior to IFN-1a on annualized relapse rate (RR 1.90, 95% CI 1.05 to 3.43, P value = 0.03; 213 participants), but there was no difference in reducing annualized relapse rate for high-dose teriflunomide (RR 1.20, 95% CI 0.62 to 2.30, P value = 0.59; 215 participants).

Anmerkung/Fazit der Autoren

There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduces both the number of participants with at least one relapse and the annualized relapse rate over one year or two years of treatment in comparison with placebo. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with

disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit teriflunomide as monotherapy versus IFN_ γ -1a or as combination therapy with IFN. The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect. New studies of high quality and longer follow-up are needed to evaluate the comparative benefit of teriflunomide on these outcomes and the safety in comparison with other DMTs.

Kommentare zum Review

- Autoren haben eine Metaanalyse gemacht, da: high risk of bias and clinical diversities of the included studies
- Berichtet wird nur die vergleichende Studie von (Vermersch 2014): teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS
- In der Studie finden sich keine Angaben zur Lebensqualität
- Keine separaten Subgruppenanalysen zu Unterformen der MS (z.B. SPMS)

Riera R et al., 2016 [18].

Alemtuzumab for multiple sclerosis.

Siehe auch: Zhang J et al., 2017 [27].

Fragestellung

To assess the safety and effectiveness of alemtuzumab used alone or associated with other treatments to decrease disease activity in patients with any form of MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Alemtuzumab als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo, any other active drug therapy (i.e. corticosteroids, plasmapheresis, beta interferons, glatiramer acetate, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide or dimethyl fumarate).

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Relapse-free survival; Sustained disease progression-free survival; Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events
- Number of participants relapse-free at six,12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Number of participants free of clinical disease activity; Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=1713)

Charakteristika der Population:

- Alle Studien vergleichen Alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a
- Participants were treatment-naïve in the CARE-MS I and CAMMS223 studies. The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months.

Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was low since in all of them we categorised at least one of the main domains (generation of allocation sequence, allocation concealment and blinding) as having a high risk of bias.

Studienergebnisse

Relapse-free survival

- Alemtuzumab was associated with better relapse-free survival at 24-month follow-up (hazard ratio (HR) 0.50, 95%confidence interval (CI) 0.41 to 0.60; 1248 participants; two studies; moderate quality evidence, I² = 0%)
- Only one study assessed this outcome at 36 months (CAMMS223). This study showed a higher number of participants who relapsed with interferon than with alemtuzumab (45 versus 24; HR 0.31, 95% CI 0.18 to 0.52).

Sustained disease progression-free survival

- Alemtuzumab was associated with a lower number of participants with sustained disease progression-free survival at both 24-month (HR 0.62, 95% CI 0.44 to 0.87; 1191 participants; two studies; I² = 0%) and 36-month follow-up (HR 0.25, 95% CI 0.11 to 0.57; 223 participants; one study)
- For naïve participants there was no difference between the interventions.

Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events

- Alemtuzumab was associated with a higher proportion of participants with at least one adverse event after 24 months (risk ratio (RR) 1.04, 95% CI 1.01 to 1.06; 1248 participants; two studies; I² = 0%; moderate quality evidence), but not at 36 months (RR 1.00, 95% CI 0.98 to 1.02; 224 participants; one study)

Number of participants free of clinical disease activity

- None of the included studies assessed this outcome.

Quality of life

- None of the included studies assessed this outcome.

Change in disability as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- Alemtuzumab was associated with a significant improvement in EDSS scores after 36 months (mean difference (MD) -0.70, 95% CI -1.04 to -0.36; 223 participants; one study) (CAMMS223).
- At 24 months, considering both treatment-naïve patients and previously treated patients (who failed after interferon beta or glatiramer treatment), there were no differences in EDSS scores (MD -0.20, 95% CI -0.60 to 0.20; 1199 participants; two studies; I² = 88%) (Analysis 1.4). However, when only previously treated patients were assessed, alemtuzumab was associated with better results (MD -0.41, 95% CI -0.62 to -0.20; one study; 628 participants) (CARE-MS II).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with relapsing-remitting MS, alemtuzumab 12 mg was better than subcutaneous interferon beta-1a for the following outcomes assessed at 24 months: relapse-free survival, sustained disease progression-free survival, number of participants with at least one adverse event and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI. The quality of the evidence for these results was low to moderate.

Alemtuzumab 24 mg seemed to be better than subcutaneous interferon beta-1a for relapse-free survival and sustained disease progression-free survival, at 36 months.

More randomised clinical trials are needed to evaluate the effects of alemtuzumab on other forms of MS and compared with other therapeutic options. These new studies should assess additional relevant outcomes such as the rate of participants free of clinical disease activity, quality of life, fatigue and adverse events (individual rates, serious adverse events and long-term adverse events). Moreover, these new studies should evaluate other doses and durations of alemtuzumab course.

Hinweise zum Review:

- We planned the following subgroup analyses at the protocol stage but did not perform them due to lack of sufficient data: different doses and regimens, disease type (relapsing-remitting, primary-progressive, **secondary-progressive** or progressive-relapsing), disability at baseline (EDSS scores ≤ 5.0 or ≥ 5.5).

Tramacere I et al., 2015 [22].

Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a networkmeta-analysis

Fragestellung

To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS and to provide a ranking of these treatments according to their benefit and acceptability, defined as the proportion of participants who withdrew due to any adverse event.

Methodik

Population:

- Patienten mit RRMS

Intervention:

- immunomodulators or immunosuppressants

Komparator:

- placebo or to another active agent

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: proportion of participants who experienced new relapses over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study; proportion of participants who experienced disability worsening over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study; treatment discontinuation due to adverse events
- Sekundäre Endpkt.: serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Netzwerk-Metaanalyse

- We provided estimates from the network meta-analysis based on the methodology developed from the GRADE Working Group (GRADE Working Group 2004, Salanti 2014).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 39 RCTs (n=25.113)

Charakteristika der Population:

- Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies.

Qualität der Studien:

- we judged three out of 39 (8%) trials at low risk of bias, we judged 16 (41%) at moderate risk of bias, and we judged 20 (51%) at high risk of bias

Studienergebnisse:

Relapses over 12 months

- Relapses over 12 months were provided in 29 studies involving 17,897 participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (71.3% of the participants in this review)
- Nineteen studies of 12 treatments involving 12,100 participants were placebo-controlled trials, nine studies of 12 treatments involving 4367 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and one study involving 1430 participants had both a placebo and two active treatment arms. Five of 15 treatments (33%) were compared to placebo only.
- Alemtuzumab was the best drug (risk ratio (RR) versus placebo 0.40, 95% confidence interval (CI) 0.31 to 0.51; SUCRA = 97%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.40, 95%CI 0.20 to 0.76; SUCRA = 93%; low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95%CI 0.43 to 0.73; SUCRA = 85%; high

quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.63, 95% CI 0.53 to 0.74; SUCRA = 80%; low quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.01, which we considered low heterogeneity.

Relapses over 24 months

- Relapses over 24 months were provided in 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Fifteen studies of 12 treatments involving 8562 participants were placebo-controlled trials, nine studies of seven treatments involving 5477 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and two studies involving 2761 participants had both a placebo and two active treatment arms each. Five of 14 treatments (36%) were compared to placebo only.
- alemtuzumab was the best drug (RR versus placebo 0.46, 95% CI 0.38 to 0.55; SUCRA = 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA = 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA = 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81; SUCRA = 71%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0036, which we considered low heterogeneity.

Disability worsening over 24 months

- 24 months was available from 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Mitoxantrone was the best drug (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA = 96%; low quality evidence), followed by alemtuzumab (RR versus placebo 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA = 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR versus placebo 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA = 74%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0081, which we considered low heterogeneity.

Relapses and disability worsening over 36 months

- Relapses and disability worsening over 36 months were available from two studies only: one on glatiramer acetate versus interferon beta-1a (Avonex), with a RR of 0.71 (95% CI 0.57 to 0.88) for relapses, and a RR of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.10) for disability worsening (CombiRx 2013); one on alemtuzumab versus interferon beta-1a (Rebif), with a RR of 0.48 (95% CI 0.33 to 0.68) for relapses, and a RR of 0.42 (95% CI 0.30 to 0.57) for disability worsening (CAMMS223 2008). We judged both studies at high risk of bias

Treatment discontinuation due to adverse events over 12 and 24 month

- Acceptability over 12 months was reported in 13 studies on 10 treatments involving 8105 participants: nine studies of seven treatments involving 5718 participants were placebo-controlled trials, and four studies of six treatments involving 2387 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments.
- Four of 10 treatments (40%) were compared to placebo only. The majority of direct comparisons between active treatments were not assessed in any trial (Figure 4). The network geometry for acceptability over 24 months was as for relapses and disability worsening over 24 months
- Over 12 months, compared to placebo, several treatments had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event, such as teriflunomide (RR versus placebo 2.24, 95% CI 1.50 to 3.34), peg-interferon beta (RR versus placebo 2.80, 95% CI 1.39 to 5.64), interferon beta-1a (Avonex) (RR versus placebo 4.36, 95% CI 1.98 to 9.60), interferon beta-1a (Rebif) (RR versus placebo 4.83, 95% CI 2.59 to 9.00), and fingolimod (RR versus placebo 8.26, 95% CI 3.25 to 20.97).

- Over 24 months, the network-meta-analysis showed that, compared to placebo, only fingolimod had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event (RR versus placebo 1.69, 95% CI 1.32 to 2.17). The heterogeneity for these networks overall was < 0.0001 , which we considered low heterogeneity.

Serious adverse events (SAEs)

- inconsistency in most comparisons.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conservative interpretation of these results is warranted, since most of the included treatments have been evaluated in few trials. The GRADE approach recommends providing implications for practice based on moderate to high quality evidence. Our review shows that alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are the best choices for preventing clinical relapses in people with RRMS, but this evidence is limited to the first 24 months of follow-up. For the prevention of disability worsening in the short term (24 months), only natalizumab shows a beneficial effect on the basis of moderate quality evidence (all of the other estimates were based on low to very low quality evidence).

Currently, therefore, insufficient evidence is available to evaluate treatments for the prevention of irreversible disability worsening. There are two additional major concerns that have to be considered. First, the benefit of all of these treatments beyond two years is uncertain and this is a relevant issue for a disease with a duration of 30 to 40 years. Second, short-term trials provide scanty and poorly reported safety data and do not provide useful evidence in order to obtain a reliable risk profile of treatments. In order to provide long-term information on the safety of the treatments included in this review, it will be necessary also to evaluate non-randomised studies and post-marketing reports released from the regulatory agencies. Finally, more than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.

There are three needs that the research agenda should address. First, randomised trials of direct comparisons between active agents would be useful, avoiding further placebo-controlled studies. Second, follow-up of the original trial cohorts should be mandatory.

Third, more studies are needed to assess the medium and long-term benefit and safety of immunotherapies and the comparative safety of different agents.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zum Patientenkollektiv und differenzierte Ergebnisdarstellung (therapienaive oder vorbehandelte Patienten)
- More than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.
- Keine signifikanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse gefunden → „None of the analyses performed on any of the hypothesised effect modifiers, such as different diagnostic criteria, prevalence in the included trials of participants who had received first- or secondline treatments, and definitions of relapse and pre-trial relapse rates, provided any significantly different results compared to the overall analyses. This unexpected result was probably due to the fact that, although there are differences in the characteristics of participants included in older and newer studies, the relative effects of treatments are not affected by any of the effect modifiers we hypothesised.“

- Keine Heterogenität gefunden, allerdings ist die Power auf Grund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien gering → „We did not find any strong evidence of the presence of heterogeneity either in direct pairwise comparisons or in the entire networks. Similarly, the loop-specific approach and the 'design-by-treatment' model did not provide any clear indication of the presence of inconsistency either locally or in the entire networks. Thus, we believe that the consistency assumption is reasonable for this type of data. However, the power of these tests and approaches to detect inconsistency is low, particularly for networks with a small number of included studies per comparison. Accordingly, we decided to downgrade the evidence for inconsistency on many occasions.“

Xu Z et al., 2016 [26].

Dimethyl fumarate for multiple sclerosis

Fragestellung

To assess the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease modifying drugs (interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Dimethyl fumarate als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years; The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years; The proportion of patients with at least one adverse event (AE), the proportion of patients with at least one SAE; proportion of patients who discontinued the study drug because of AEs
- Sekundäre Endpkt.: The ARR at one year or two years, defined as the mean number of confirmed relapses per patient; The number (rate) of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; The number (rate) of new or enlarging T2-weighted hyperintense lesions at one year or two years

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 4. Juni 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=2667)

Charakteristika der Population:

- patients were randomly assigned to high-dose dimethyl fumarate (761), low-dose dimethyl fumarate (773), placebo (773) and glatiramer acetate (360)
- Both studies aimed to evaluate the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy

Qualität der Studien:

- We included two RCTs in this review, involving 2667 adult patients with RRMS to mainly evaluate the benefit and safety of two dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo. Overall, there were no obvious clinical and methodological heterogeneities between the studies. Both studies had a high attrition bias, resulting in moderate-quality evidence for most primary outcomes. The results of disability worsening were additionally subjected to a serious indirectness of evidence because disability worsening was confirmed in less than six months in both studies. All these factors contributed to a low quality of the evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor.

Studienergebnisse

The proportion of patients with at least one relapse at two years of follow-up

- Compared to placebo, the pooled risk ratio (RR) with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.57 (95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66, $P < 0.00001$; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.64 (95% CI 0.54 to 0.77, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the number of patients with relapse for high dosage of dimethyl fumarate (RR = 0.75, 95% CI 0.59 to 0.96, $P = 0.02$); but no difference for low dosage (RR = 0.91, 95%CI 0.72 to 1.13, $P = 0.38$). Taking the effect of dropouts into consideration, there was no difference in the likely-case scenario analysis (RR = 0.91, 95% CI 0.78 to 1.07, $P = 0.26$ and RR = 1.01, 95% CI 0.87 to 1.17, $P = 0.94$, respectively).

The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at two years of follow-up

- Disability worsening was confirmed at least 12 weeks (less than six months) in both studies. Based on such data, the risk of disability worsening in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was 15.77% and 14.58% respectively, which were lower than that in participants receiving placebo (22.31%), the RD was 6.54% and 7.73% respectively.
- Compared to placebo, the pooled RR with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.70 (95% CI 0.57 to 0.87, $P = 0.0009$; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81, $P = 0.0001$; two studies 1539 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was no significant difference in reducing the number of patients with disability worsening for both dosages of dimethyl fumarate (high dosage: RR = 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17, $P = 0.27$; low dosage: RR = 0.82, 95%CI 0.57 to 1.17, $P = 0.27$).

The number of patients with at least one adverse event (AE) at two years of follow-up

- Overall, compared with placebo group, the pooled results showed that the incidence of AEs excluding relapses was significantly increased by both dosages of dimethyl fumarate administration (high dosage: RR = 1.38, 95%CI 1.27 to 1.51, $P < 0.00001$; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 1.37, 95% CI 1.25 to 1.49, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants)
- The most common AEs included flushing (high dosage: RR = 6.57, 95%CI 4.62 to 9.35, $P < 0.00001$; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 8.01, 95% CI 5.66 to 11.34, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants; upper abdominal pain (RR = 1.91, 95% CI 1.35 to 2.69, $P = 0.0003$; two studies 1531 participants and RR = 1.69, 95% CI 1.19 to 2.41, $P = 0.004$; two studies 1540 participants, respectively); nausea (RR= 1.59, 95% CI 1.19 to 2.12, $P = 0.002$); two studies 1531 participants and RR= 1.39, 95% CI 1.03 to 1.87, $P = 0.03$; two studies 1540 participants (respectively); diarrhoea (RR = 1.55, 95% CI 1.20 to 2.01, $P = 0.0008$); two studies 1531 participants and RR = 1.31, 95% CI 0.91 to 1.87, $P = 0.14$; two studies 1540 participants, respectively); and proteinuria (RR = 1.46, 95% CI 1.06 to 2.00, $P = 0.02$; two studies 1531 participants and RR = 1.14, 95% CI 0.81 to 1.59, $P = 0.45$; two studies 1540 participants (respectively).

The number of patients with at least one SAE at two years of follow-up

- The pooled risk of SAEs excluding relapses both in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was not higher than that in participants receiving placebo (RR = 1.07, 95% CI 0.75 to 1.53, $P = 0.71$; two studies 1531 participants and RR = 1.05, 95% CI 0.63 to 1.74, $P = 0.87$; two studies 1540 participants, respectively).

The number of patients who discontinued study drug because of AEs at two years of follow-up

- There was a significant difference in the number of patients who discontinued study drug because of AEs excluding relapses between participants receiving dimethyl fumarate and participants receiving placebo (high dosage: RR = 2.16 (95% CI 1.54 to 3.03, $P < 0.00001$); two studies 1531 participants; low dosage: RR = 2.18 (95% CI 1.56 to 3.06, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants)
- Overall, the incidences of study drug discontinuation due to adverse effects both in highdose group and low-dose group, such as diarrhoea (1.97% and 0.91%, respectively), flushing (1.58% and 3.12%, respectively), nausea (1.58% and 0.78%, respectively) and upper abdominal pain (1.32% and 0.78%, respectively) were low.

The ARR at two years of follow-up

- Compared to placebo, the pooled results showed both dosages of dimethyl fumarate significantly reduced the ARR at two years of follow-up (high dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.45 to 0.59, $P < 0.00001$; two studies 1532 participants; low dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.44 to 0.59, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants).
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the ARR for both dosages (high dosage: rate ratio = 0.69, 95% CI 0.56 to 0.86, $P = 0.0007$; low dosage: rate ratio = 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94, $P = 0.01$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both on the number of patients with a relapse and the annualised relapse rate over two years of treatment. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes.

The common adverse effects (AEs) such as flushing and gastrointestinal events (e.g. diarrhoea, nausea, and upper abdominal pain) are mild-to-moderate for most of patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon AEs but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration.

Hinweise zum Review:

- Keine separaten Subgruppenanalysen zu Unterformen der MS (z.B. SPMS)

3.3 Systematische Reviews

Siddiqui M et al., 2018 [19].

Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis

Fragestellung

The aim of this analysis was to assess the comparative efficacy and safety of cladribine tablets versus alternative DMTs in patients with RRMS.

Methodik

Population:

- adult patients with RRMS, or a patient population with subgroup of $\geq 80\%$ RRMS patients

Intervention:

- cladribine

Komparator:

- alternative DMTs

Endpunkte:

- efficacy and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Januar 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using National Institute for Health and Care Excellence (NICE), German Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), and French Haute Autorite de Sante (HAS) checklists, and by study grade (for adequacy of concealment of allocation) and Jadad score (for study quality and study reporting)

NMA:

- methods of Dias et al.
- A Bayesian p-value of $<.05$ was used to determine statistical significance.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 44 Studien

Qualität der Studien:

- Across included studies, the risk of bias was generally low according to NICE, IQWiG and HAS checklists. Exceptions were the open-label study of IFN beta-1a 44 mcg versus IFN beta-1b49 and studies evaluating alemtuzumab, which were all single-, assessor-blinded and considered at higher risk of bias. Included studies were generally of good quality in terms of reporting, despite a notable absence of reporting on the clinical significance of study findings.

Studienergebnisse:

Annualized relapse rate

- In patients with active RRMS, cladribine tablets were associated with a significant 58% reduction in ARR versus placebo ($p < .05$); cladribine tablets were similar or significantly better than other DMT regimens and ranked fourth among DMTs, behind alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab.
- For CDP for 6 months and NEDA, improvements with cladribine tablets were significantly greater than those of placebo ($p < .05$), with no comparator DMT demonstrating significantly better results.
- Similar findings were reported in the HRA+DAT population.
- Overall adverse event risk for cladribine tablets did not differ significantly from that of placebo and most alternative DMTs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is the first NMA to consider recently approved treatments for RRMS, cladribine tablets, ocrelizumab and daclizumab. The results of this analysis show that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in both the active RRMS and HRA+DAT populations.

Xu Z et al., 2016 [24].

The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Previous studies have indicated the efficacy and safety of teriflunomide in RMS therapy. However, the sample size of those studies was small. Therefore, we performed a meta-analysis including current double-blind randomized controlled trials (RCTs) to further evaluate the efficacy and safety of teriflunomide for RMS treatment.

Methodik

Population:

- Patients with relapsing multiple sclerosis (RMS)

Intervention:

- teriflunomide

Komparator:

- siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- relapse rate, disability progression, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 01/1990 – 04/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCT regarding to 4 trials. 1040 subjects with 7 mg teriflunomide and 1004 subjects with 14 mg teriflunomide

Qualität der Studien:

Table 1
Main characteristics of the included studies

Study	Treatment	Patients	Age, y Mean (SD)	Male/female	Disease duration, y Mean (SD)	Edss score Mean (SD)	Jadad score
O'Connor	Placebo	61	39.2 (8.7)	20/41	8.6 (7.9)	2.5 (1.5)	5
	Teriflunomide 7mg	61	40.1 (9.3)	15/46	10.3 (8.1)	2.5 (1.5)	
	Teriflunomide 14mg	57	40.1 (9.1)	12/45	8.5 (7.1)	2.0 (1.7)	
TEMPO	Placebo	363	38.4 (9.0)	88/275	8.6 (7.1)	2.7 (1.4)	5
	Teriflunomide 7mg	366	37.4 (9.0)	111/255	8.8 (6.8)	2.7 (1.3)	
	Teriflunomide 14mg	359	37.8 (8.2)	104/255	8.7 (6.7)	2.7 (1.2)	
TOPIC	Placebo	197	32.0 (8.4)	62/135	NR	1.7 (1.0)	5
	Teriflunomide 7mg	205	31.6 (9.0)	75/130	NR	1.5 (1.0)	
	Teriflunomide 14mg	216	32.8 (8.1)	62/154	NR	1.8 (1.0)	
TOWER	Placebo	389	38.1 (9.1)	116/273	7.6 (6.7)	2.7 (1.4)	5
	Teriflunomide 7mg	408	37.4 (9.4)	108/300	8.2 (6.8)	2.7 (1.4)	
	Teriflunomide 14mg	372	38.2 (9.4)	114/258	8.2 (6.8)	2.7 (1.4)	

SD = standard deviation; NR = not reported.

Studienergebnisse:

- Annualized relapse rate: The results of meta-analysis showed that teriflunomide significantly reduced the annualized relapse rate at either 7 mg (RR = 0.72, 95% CI: 0.64–0.81) or 14 mg (RR = 0.67, 95% CI: 0.59–0.76) compared with placebo. There was no heterogeneity.
- Disability progression: Three trials have reported the disability progression. The results indicated that teriflunomide at the higher dose could significantly reduce disability progression compared with placebo (RR = 0.69, 95% CI: 0.55–0.87), while teriflunomide at the lower dose has a similar effect with placebo (RR = 0.86, 95% CI: 0.69–1.07). There was no heterogeneity.
- Effects of teriflunomide treatment on relapse outcomes: The annualized rate of relapse with sequelae, defined by EDSS/FS increase at 30 days post relapse was lower in both teriflunomide groups than in the placebo group (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 0.64, 95% CI: 0.49–0.82; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 0.59, 95% CI: 0.45–0.77). The annualized rate of relapse with sequelae, determined at the end of the relapse by the investigator, was lower in teriflunomide 14 mg group than in placebo group (RR = 0.37, 95% CI: 0.26–0.52). The annualized rate of relapses leading to hospitalization was lower in both teriflunomide groups than in the placebo group (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 0.7, 95% CI: 0.51–0.95; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.64). The annualized rate of relapses requiring IV corticosteroids was lower in both teriflunomide groups than in the placebo group (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 0.63, 95% CI: 0.51–0.78; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.64).
- Safety: Among the most common adverse events, teriflunomide at the lower dose has a higher incidence of diarrhea (RR = 1.73, 95% CI: 1.32–2.26) and hair thinning (RR = 1.99, 95% CI: 1.4–2.81), while teriflunomide at the higher dose has a higher incidence of diarrhea aminotransferase (ALT) levels (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 1.45, 95% CI: 1.13–1.87; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 1.71, 95% CI: 1.34–2.18).
- The incidence of serious adverse events was similar across groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggested that teriflunomide significantly reduces annualized relapse rates and disability progression with a similar safety and tolerability profile to placebo. The fact that teriflunomide could reduce severe relapses further supports its use in patients with RMS. However, due to the limited size of samples in our study, large multicenter RCTs are needed to confirm our findings.

Tolley K et al., 2015 [21].

A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Fragestellung

To evaluate the relative efficacy and safety of peginterferon beta-1a compared to other injectable DMTs approved for the treatment of RRMS

Methodik

Population:

- RRMS or a patient population with a subgroup composed of >80% of patients with RRMS

Intervention:

- peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks

Komparator:

- IFN beta-1a 30 µg QW, IFN beta-1b 250 µg every other day (EOD), IFN beta-1a 22 µg three times a week (TIW), IFN beta-1a 44 µg TIW, GA 20mg OD or placebo

Endpunkte:

- ARR (measured at study endpoint), CDP3M and CDP6M (including onset of disability progression at the end of the randomized phase of the trials). Safety: most common AEs (≥5% incidence in any treatment group), annual incidence of any AEs or serious AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014 (Articles were limited to those published in English)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs

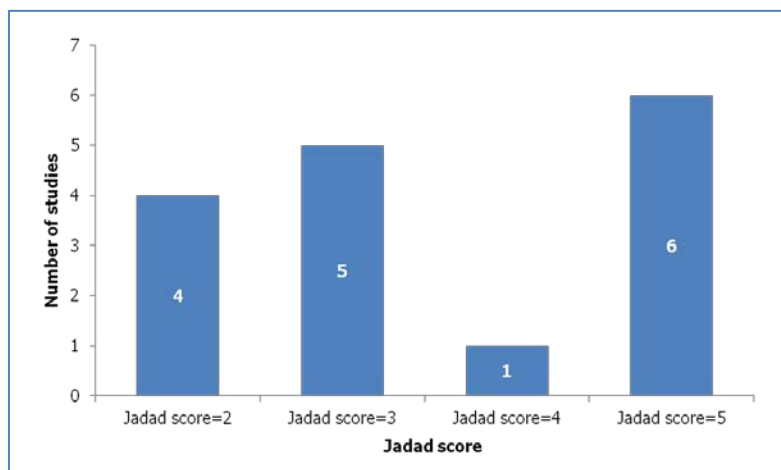
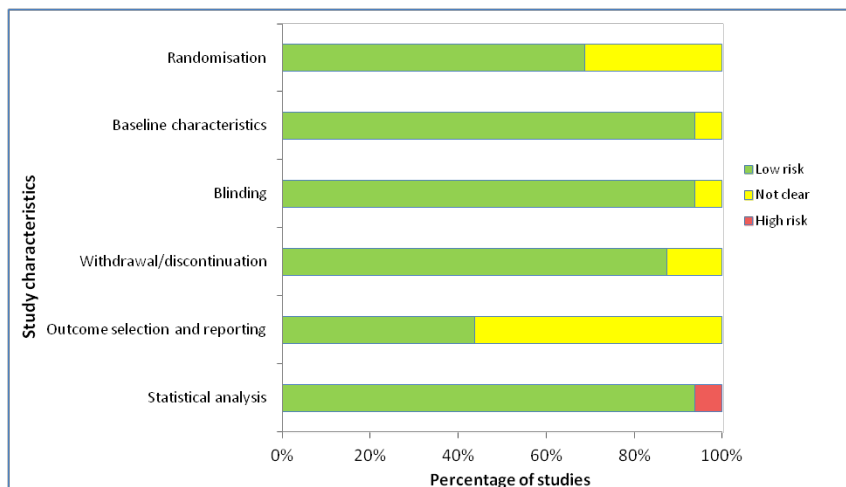
Charakteristika der Population:

- Baseline patient characteristics were similar across trials and treatments. The mean age across trials ranged from 29–39 years, and the majority of participants were female and Caucasian. There were variations in the mean disease duration across trials, with values ranging from 1–8.3 years.

- Similarly, there were variations in the definition of relapse across trials, particularly the duration of symptoms.
- Of the 16 trials included in the analysis, nine defined relapse as the appearance of a new neurological symptom or worsening of an old symptom lasting at least 24 hours. Five trials required a duration lasting at least 48 hours, and two trials did not specify the duration.

Qualität der Studien:

- In terms of quality assessment, all 16 trials were randomized, but only 11 trials reported the randomization method and treatment allocation concealment. The majority of trials (15 of 16) were blinded appropriately to avoid detection bias, and there were no major imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups. All but one trial analyzed outcomes on an intention- to-treat basis.



Studienergebnisse:

- ARR

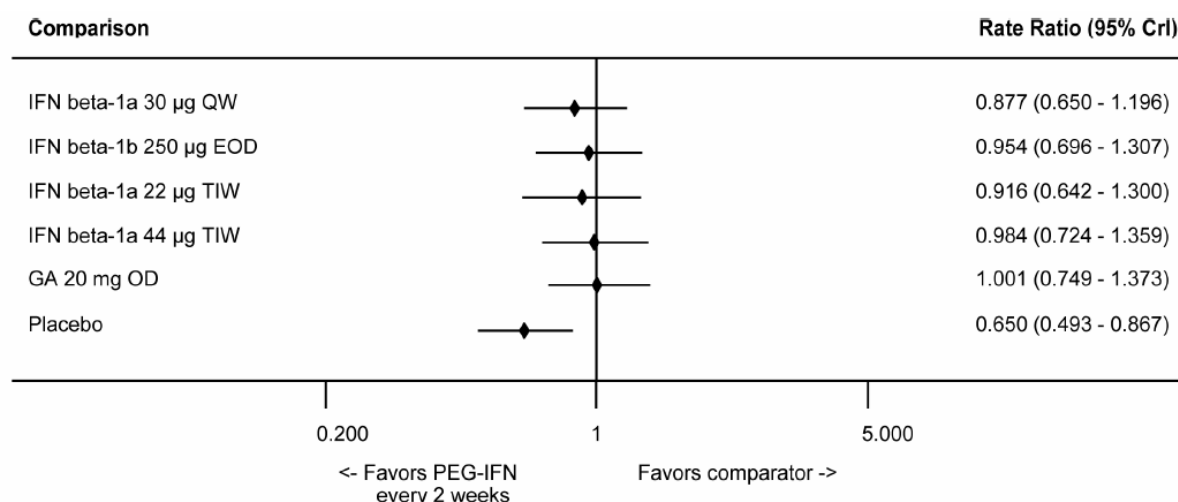


Fig 5. Summary Plot Showing Relative ARR of Peginterferon Beta-1a vs Other Injectables (RR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; RR, rate ratio; TIW, 3 times a week.

o Indirekter Vergleich Ranking:

Table 2. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for ARR.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.56	99.43	0.00
IFN beta-1a 30 µg QW	0.34	1.60	4.56	13.91	30.76	48.81	0.02	0.30
IFN beta-1b 250 µg EOD	6.58	15.21	23.32	26.67	20.16	8.05	0.01	0.56
IFN b-1a 22 µg TIW	6.75	9.05	12.76	18.69	27.95	24.57	0.23	0.46
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.99	27.00	25.65	20.84	7.58	0.94	0.00	0.71
GA 20 mg OD	26.09	36.28	24.65	9.90	2.44	0.64	0.00	0.79
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	42.25	10.86	9.06	10.00	11.09	16.43	0.31	0.69

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

• CDP3M

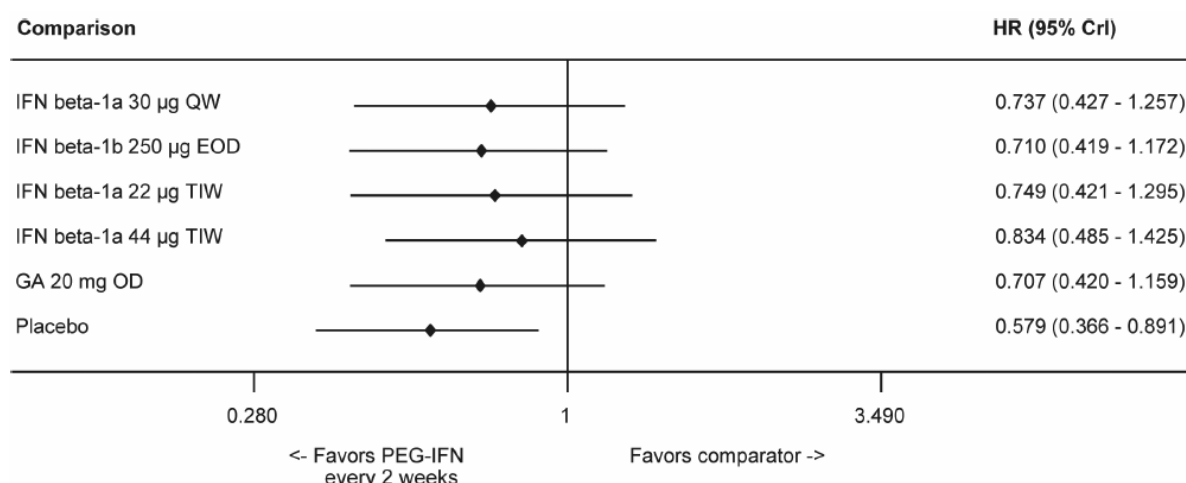


Fig 6. Summary Plot Showing the CDP3M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

o Indirekter Vergleich Ranking:

Table 3. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP3M.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.01	0.09	0.49	3.97	17.79	77.64	0.05
IFN beta-1a 30 µg QW	4.14	13.77	20.90	21.72	16.64	17.57	5.27	0.49
IFN beta-1b 250 µg EOD	2.32	9.93	14.24	20.77	26.52	20.62	5.61	0.43
IFN beta-1a 22 µg TIW	6.75	17.64	19.93	19.14	13.97	16.73	5.85	0.52
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.94	36.73	21.62	12.14	7.92	3.25	0.41	0.72
GA 20 mg OD	1.68	8.39	14.83	20.71	28.03	21.60	4.76	0.42
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	67.17	13.54	8.39	5.04	2.95	2.44	0.46	0.88

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- CDP6M

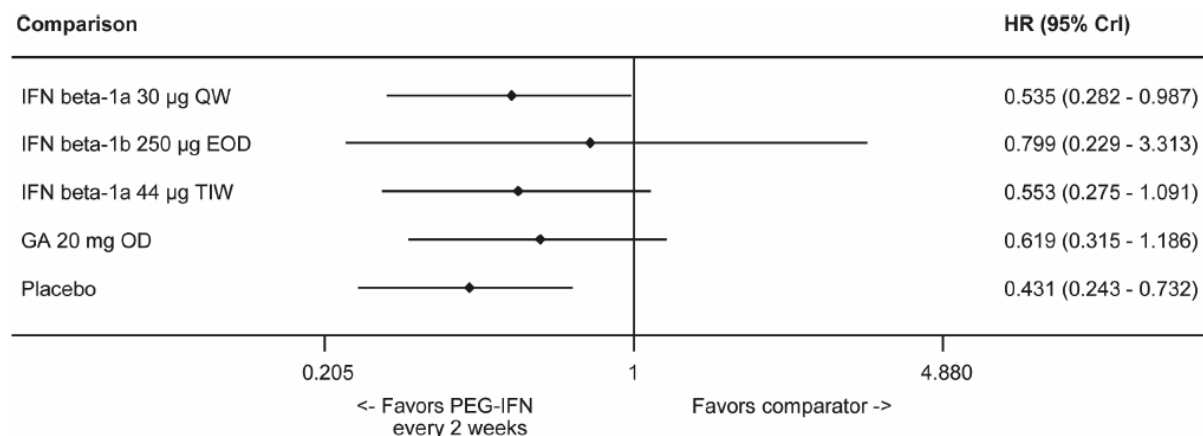


Fig 7. Summary Plot Showing the CDP6M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP6M, 6-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

- o Indirekter Vergleich Ranking:

Table 4. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP6M.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	SUCRA
Placebo	0.00	0.10	0.87	4.43	21.07	73.54	0.1
IFN beta-1a 30 µg QW	0.50	8.13	20.23	30.53	36.27	4.35	0.4
IFN beta-1b 250 µg EOD	37.76	25.56	8.08	6.89	8.46	13.26	0.7
IFN beta-1a 44 µg TIW	1.50	10.27	23.15	33.28	23.85	7.96	0.4
GA 20 mg OD	2.45	22.15	42.74	22.55	9.24	0.87	0.6
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	57.80	33.79	4.93	2.33	1.11	0.04	0.9

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- Adverse events:
 - o Comparison of AEs was not possible within the NMA. However, based on a non-meta-analyzed comparison the safety and tolerability profile of peginterferon beta-1a 125 µg every 2weeks appears consistent with that of other evaluated treatments, with no evidence for additional AE burden.
 - o The most frequently reported AE for peginterferon Beta-1a, is similar between peginterferon beta-1a and IFN beta-1a 44 µg TIW, and higher than those reported for other IFNs and GA. However, similar to IFNs and GA, the majority of patient-reported injection site reactions with peginterferon beta-1a were mild or moderate, with only 3% of patients reporting severe injection-site reactions over 2 years of treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment

of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS

Kommentare zum Review

- Heterogenität der Studien bezüglich Definition „relapse of disease“ sowie der Krankheitsdauer.

Huisman E et al., 2017 [10].

Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis

Fragestellung

The objectives of this study were to conduct a SLR (systematic literature review) and to assess the feasibility of conducting a Bayesian NMA to evaluate the relative efficacy and safety of DMTs in patients with highly active (HA) or rapidly evolving severe (RES).

Methodik

Population:

- Adults with HA RRMS or RES RRMS

Intervention:

- Fingolimod, Beta interferon, Glatiramer acetate, Natalizumab, Teriflunomide, Dimethyl fumarate, Alemtuzumab

Komparator:

- Any of the interventions above or best supportive care

Endpunkte:

- Functional Outcomes: Annualized relapse rate (ARR), ARR ratio, Hazard ratio (HR) for time to relapse, HR for disability progression (at 3 and 6 months or otherwise), Proportion of patients with no relapses, Mean change from baseline in EDSS score, Proportion of patients disease activity free, Proportion of patients with no change in EDSS; MRI Outcomes: Mean number of new or enlarged T2 hyper intense lesions, Proportion of patients with no T2 lesions, Mean MS Functional composite scale z-score

Recherche/Suchzeitraum:

- November 2014

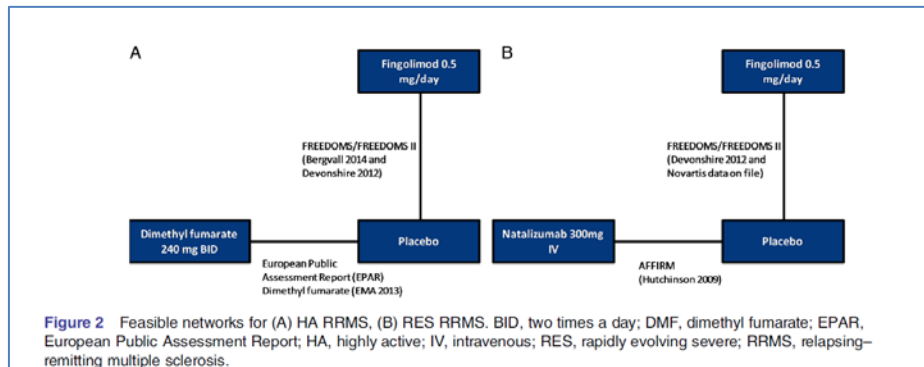
Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung der Studien: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) critical assessment checklist

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
- The studies included were all post hoc subgroup analyses of double-blind, parallel-group, multicentre phase III RCTs.
- HA RRMS (N=4) and RES RRMS (N=3) or both separately (N=1)
- The subgroup analysis for natalizumab reported on one RCT (AFFIRM), whereas fingolimod and DMF were supported by pooled analysis of two studies (FREEDOMS/FREEDOMS II and DEFINE/ CONFIRM, respectively).



Qualität der Studien:

- Many items of the risk of bias assessment were not well reported and therefore the risk of bias of the included subgroup analyses is unclear.

Studienergebnisse:

- HA RRMS: no statistically significant difference between fingolimod and DMF on ARR and disability progression; mean rate ratio of 0.91 (95% CrI 0.57, 1.47) and HR of 0.55 (95% CrI 0.21, 1.12), respectively.
- RES RRMS: no statistically significant difference was found for the comparison of fingolimod with natalizumab for ARR and disability progression (3-month and 6-month confirmed); mean rate ratio of 1.72 (95% CrI 0.84, 3.52) and HR of 1.62 (95% CrI 0.51, 5.13) for 3-month confirmed disability progression and 1.86 (95% CrI 0.49, 7.12) for 6-month confirmed disability progression, respectively.
- NMA: it was not possible to evaluate whether direct and indirect evidence were in agreement in closed loops.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Data limitations are apparent when conducting an informative indirect comparison for the HA and RES RRMS subgroups as the subgroups analyses were retrospective analyses of studies powered to indicate differences across entire study populations. Comparisons across treatments in HA or RES RRMS will be associated with high levels of uncertainty until new data are collected for these subgroups.

Kommentare zum Review

- It should also be noted that all included studies were post hoc subgroup analyses of large randomised trials, which were not powered to detect a statistically significant difference between interventions in the HA or RES RRMS subgroups.

- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

Fogarty E et al., 2016 [1].

Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.

Methodik

→ The network meta-analysis was conducted using Bayesian Markov Chain Monte Carlo methods

Population:

- Adult patients with >90% RRMS (Some studies, while specifying RRMS as an inclusion criterion, also recruited a small number of patients with progressive disease. In these cases, studies which included >10% progressive patients were excluded)

Intervention:

- DMTs (interferon beta-1b (IFN β -1b) subcutaneous (SC) 250 mcg, IFN β -1a SC 22 mcg and IFN β -1a SC 44 mcg, IFN β -1a intramuscular (IM) 30 mcg, pegylated IFN β -1a SC 125 mcg, glatiramer acetate 20 mg, glatiramer acetate 40 mg, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teri- flunomide, and dimethyl fumarate.

Komparator:

- DMT for RRMS as outlined in "interventions"; placebo

Endpunkte:

- Annualised relapse rate (ARR), disability progression

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Collaboration's Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

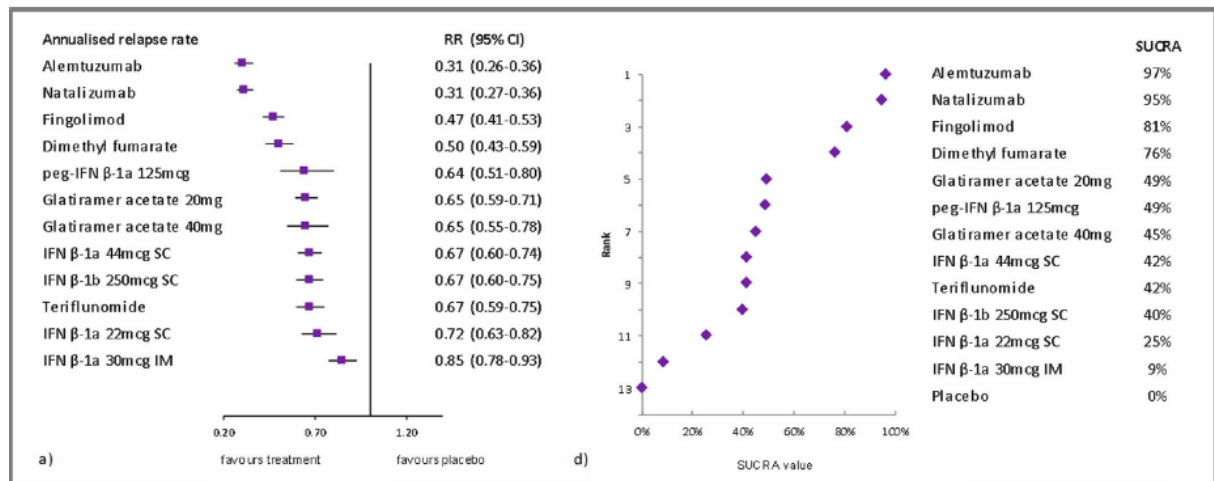
- 28 (N=17,040 patients)
- Eingeschlossenen Studien: ARR outcomes were obtain from all 28 trials, while data on disability progression confirmed after three months and six months were available from 16 trials.

Qualität der Studien:

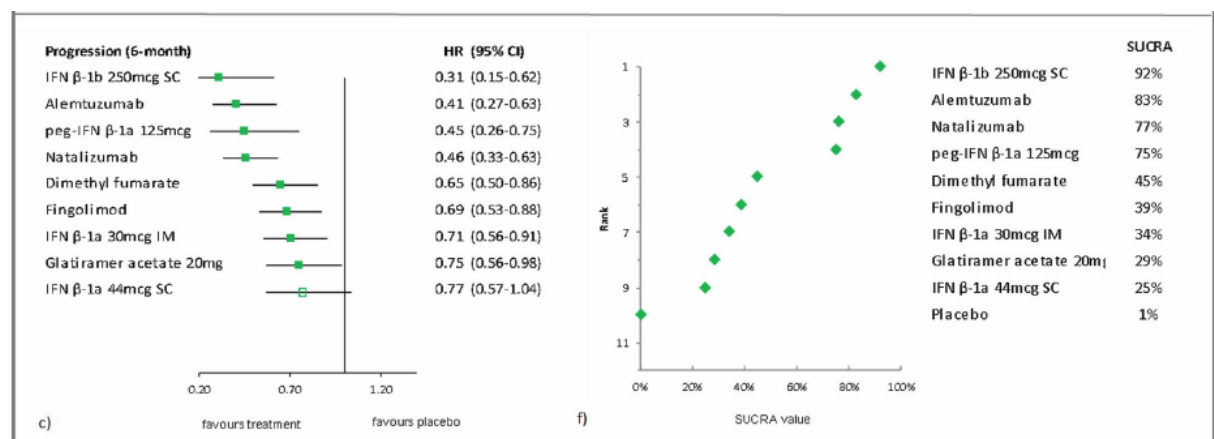
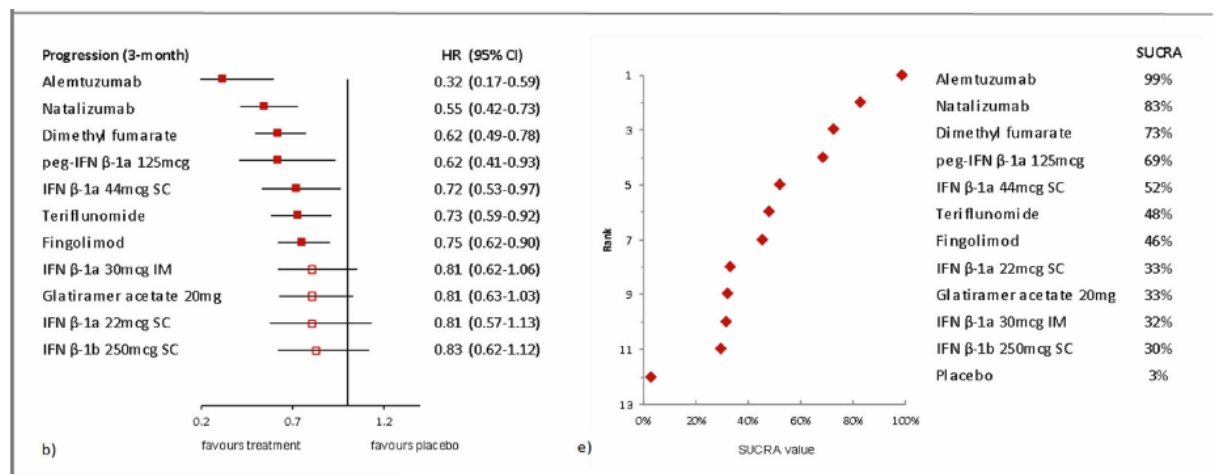
- The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%).

Studienergebnisse:

- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for a) Annualised relapse rate



- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for b) Disability progression confirmed at three months c) Disability progression confirmed at six months



Anmerkung/Fazit der Autoren

Generally, DMTs were superior to placebo in reducing MS relapse rates and disability progression. However the magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs, and between the different outcomes included in the analysis, leading to variation in the relative ranking of treatments. The monoclonal antibody therapies alemtuzumab and natalizumab were generally among the highest ranked treatments for all outcomes. Among the oral therapies, fingolimod and dimethyl fumarate ranked higher than other therapies for ARR, while there was little difference between teriflunomide and other first-line DMTs for this outcome. Dimethyl fumarate, pegylated IFN β and IFN β 44 mcg occupied higher rankings than other DMTs for disability progression confirmed after three months and there was little to distinguish between the rankings of other treatments.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

Xu X et al., 2018 [25].

Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

to investigate the relative efficacy and safety of existing monoclonal antibody therapies in treating RRMS.

Methodik

Population:

- Patients with RRMS

Intervention

- natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab.

Komparator:

- control arm could be any of the above listed biological therapies, INF β -1a or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: annualized relapse rate, proportion of patients exhibiting any serious adverse events
- Secondary outcomes: percentage of patients with no relapse, incidence of patients with new or enlarging hyperintense lesions on T2-weighted brain MRI, proportion of patients with any type of adverse events, and incidence rate of discontinuation due to adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library up until September 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible articles of 14 RCTs containing 9412 participants with RRMS
- INF β -1a was the most common comparison treatment and no direct active comparisons between biologics had been performed. The 7 treatment regimens included in this network meta-analysis were natalizumab, natalizumab plus INF β -1a, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, placebo, and INF β -1a. As a standard treatment, INF β -1a was compared against all the other 6 regimens. Twelve studies containing 8259 participants evaluated annualized relapse rate while 14 studies including 9412 participants reported incidence rate of serious adverse events.

Charakteristika der Population:

- mean age of included participants was 37.2 years old, the mean baseline EDSS score was 2.7, and the mean number of relapses in past year was 1.5.

Qualität der Studien:

- The risk of bias varied across individual studies, ranging from low to high. There were generally low risks of selection bias, detection bias, attrition bias, and reporting bias. The performance bias was moderate.

Studienergebnisse:

- ARR: On the whole, patients treated with INF β -1a had an annualized relapse rate of 45.3%. Our results demonstrated that biological treatments (natalizumab, natalizumab plus INF β -1a, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab) were associated with a significantly lowered risk of annualized relapse rate compared with INF β -1a (RR 0.14 [95% CI 0.11–0.19] for natalizumab plus INF β -1a, 0.31 [0.24–0.39] for alemtuzumab, 0.41 [0.26–0.64] for natalizumab, 0.45 [0.37–0.55] for daclizumab, and 0.45 [0.36–0.56] for ocrelizumab; Fig. 3a).

The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INF β -1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INF β -1a, and placebo.

- Serious adverse events: The total incidence rate of serious adverse events was 17.6% (1659/9412) across all included studies. In terms of serious adverse events, all biological treatments had similar incidence rate, except that placebo had a tendency of more serious adverse events.

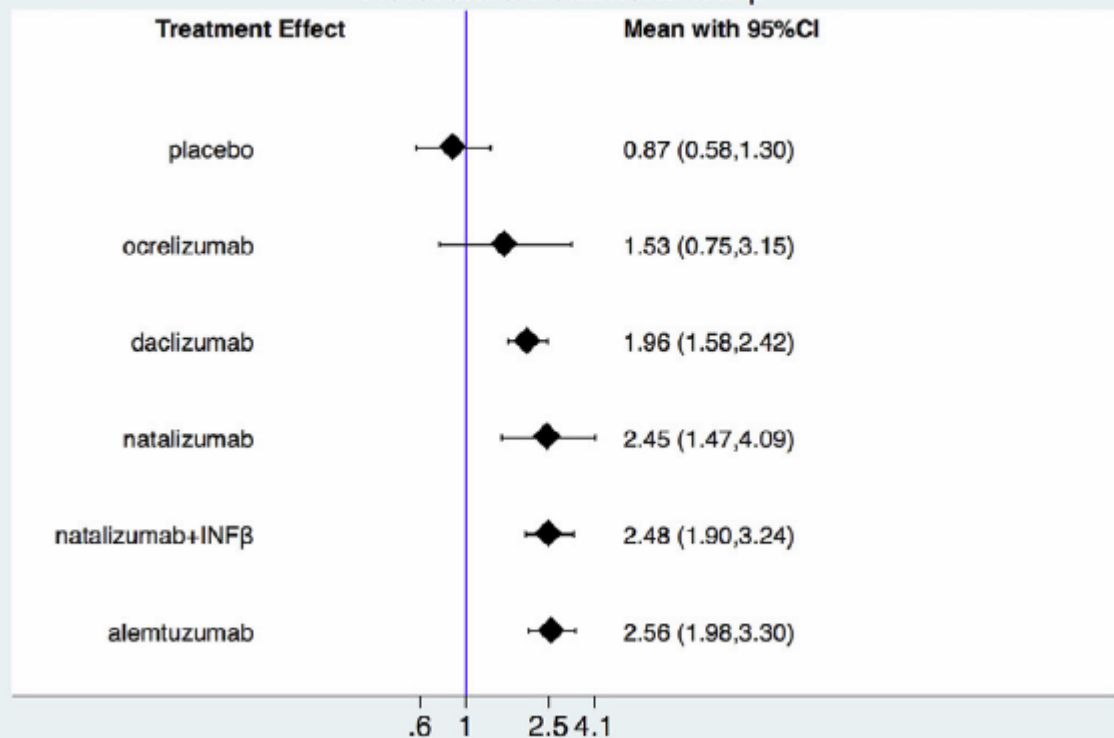
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INF β -1a were largely due to hospitalizations for treatment of relapses of multiple sclerosis.

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INF β -1a was the regimen associated with the lowest risks of annualized relapse as well as serious adverse events. In terms of single-drug treatment, alemtuzumab was the monoclonal antibody that performed the best.

- Secondary outcomes:
 - o Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INF β -1a or placebo

Patients with no relapse

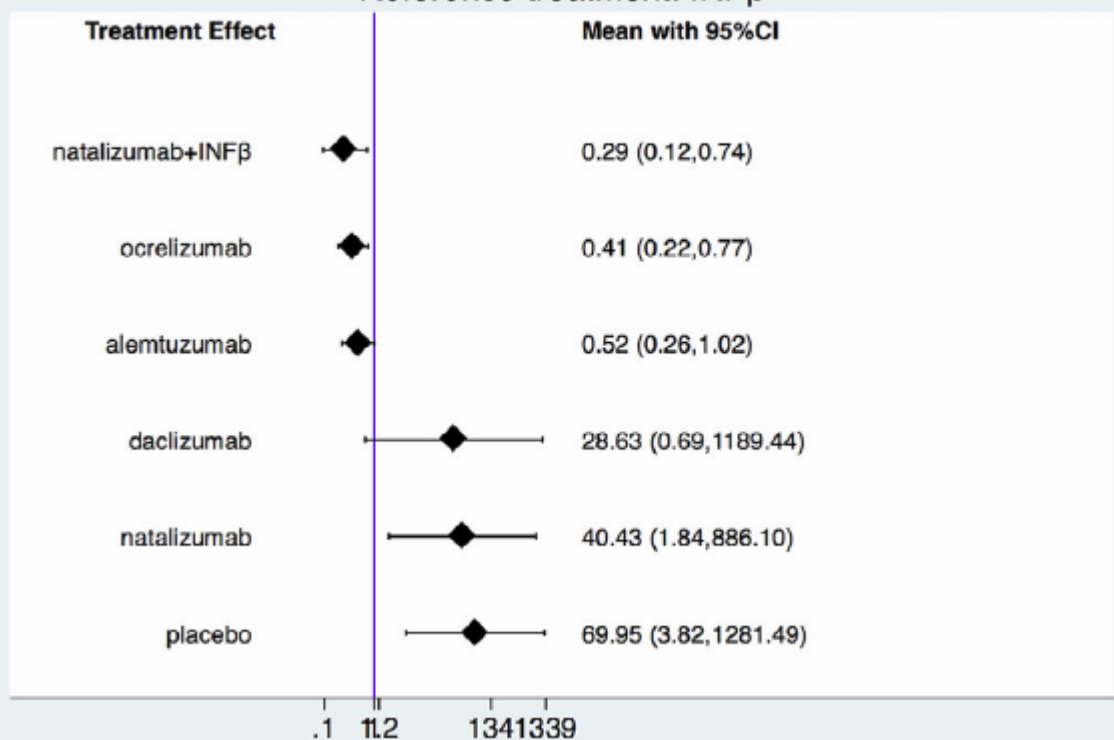
Reference treatment: INF β



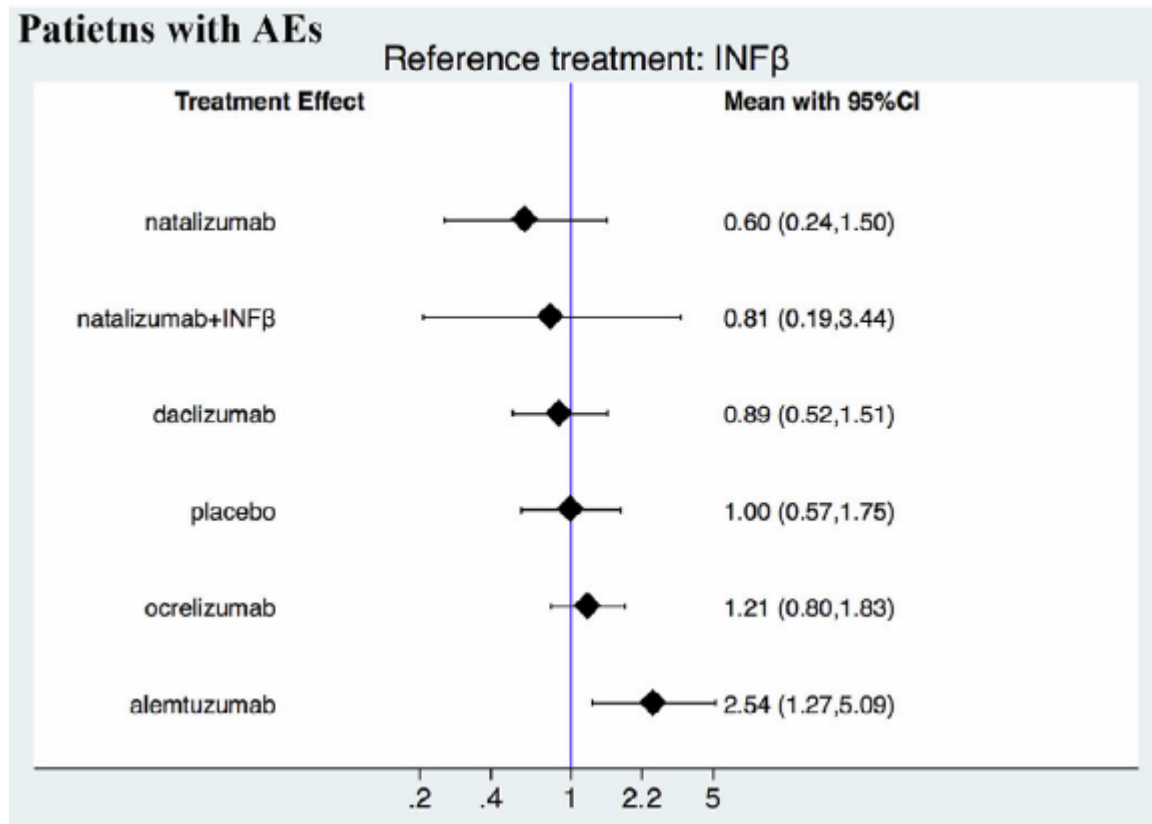
- o Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INF β -1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).

Patients with new or enlarging T2 lesions

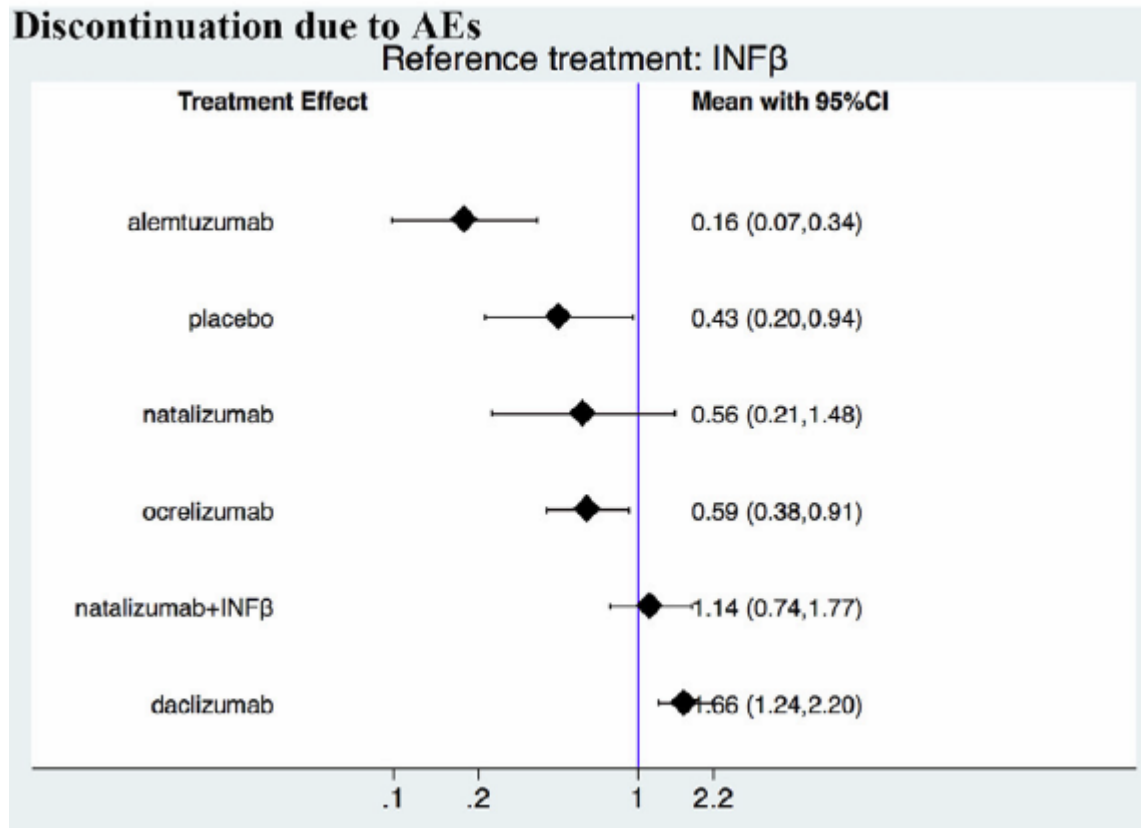
Reference treatment: INF β



- o Our analysis showed that most treatment regimens carried similar risks of adverse events except for alemtuzumab, which had a significant higher risk (RR 2.54 [95% CI 1.27–5.09]).



- o Alemtuzumab was associated with the lowest risk of discontinuations due to adverse events, with RR 0.16 (95% CI 0.07–0.34; Fig. 5d). The reason for this contradictory result of alemtuzumab might be that patients in all 3 studies comparing alemtuzumab with INF β -1a received 1 g per day of intravenous methylprednisolone on 3 consecutive days at baseline and month 12 and the overall rate of discontinuation due to adverse events was very low. The rankograms of secondary outcomes



Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, our network meta-analysis provided a comprehensive summary of efficacy and safety of monoclonal antibodies for RRMS, which might provide a reference for the treatment. The results suggested that all 4 monoclonal antibodies exhibited a higher efficacy than $\text{INF}\beta$ -1a. Natalizumab plus $\text{INF}\beta$ -1a and alemtuzumab offered both high efficacy in terms of reducing relapse and low risk of serious adverse events. More direct comparison studies are warranted.

Tsivgoulis G et al., 2016 [23].

The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials.

Fragestellung

to compare the relative efficacy of Natalizumab and Fingolimod in RRMS patients by estimating an indirect effect using available randomized placebo-control trials and by estimating an effect from observational studies on the reported efficacy outcomes.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention/Komparator:

- RCT treatment arms with any of the two drugs (Natalizumab or Fingolimod) versus the corresponding placebo arms, and meta-analysis patients receiving Natalizumab versus those receiving Fingolimod in the included observational studies.

Endpunkte:

- ARR, percentage of patients with disability progression, percentage of patients who were free of relapses and percentage of patients with no evidence of disability progression (NEDA) during the study period

Recherche/Suchzeitraum:

- EDLINE, SCOPUS and the CENTRAL Register of Controlled Trials databases on April 16th, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- CochraneHandbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

Table 1. Baseline characteristics of patients in the included Randomized Clinical Trials.

	Natalizumab	Fingolimod	p-value
RCTs	AFFIRM [16]	FREEDOMS I [17], FREEDOMS II [18]	
Patients (n)	627	783	
Age (years±SD)	35.6±8.5	38.5±8.6	<0.001
Males (n, %)	178 (28%)	212 (27%)	0.675
Disease duration (median, years)	5.0	N/A	N/A
History of previous DMT	N/A *	43.2%	-
Relapses in previous year (mean±SD)	1.53±0.91	1.46±0.84	0.134
Baseline EDSS (mean±SD)	2.3±1.2	2.3±1.3	1.0
Gd+ lesions (mean±SD)	2.2±4.7	1.4±4.2	<0.001
≥9 T2-MRI lesions	597 (95%)	N/A	N/A

n: number, SD: standard deviation, DMT: disease modifying treatment, Gd+: gadolinium enhancing, N/A: not available

*patients receiving treatment with cyclophosphamide or mitoxantrone within the previous year, or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, or intravenous immune globulin within the previous 6 months or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, or both for more than six months were excluded.

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

Overall analysis and indirect estimates in randomized clinical trials

- Natalizumab was found to be associated with a greater reduction in the 2-year ARR compared to placebo (SMD: -0.62; 95% CI: from -0.76 to -0.48 and OR:0.32; 95%CI: from 0.25 to 0.41) than the ARR reduction of Fingolimod in 2 years compared to placebo (SMD: -0.38, 95% CI: from -0.48 to -0.28 and OR:0.50 95%CI: from 0.42 to 0.60)
- However, the percentage of patients with no relapse at 2 years was not found to be significantly different among the RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod (OR for Natalizumab: 3.04, 95% CI: from 2.29 to 4.03 vs OR for Fingolimod: 2.54, 95% CI: from 2.05 to 3.17, p-value for subgroup differences:0.33; ORindirect:1.20, 95% CI: from 0.84 to 1.71).
- Similarly, the percentage of patients with disability progression at 2 years did not differ between RRMS patients treated with Natalizumab and Fingolimod (OR for Natalizumab:

0.51, 95% CI: from 0.37 to 0.70 vs OR for Fingolimod: 0.67, 95% CI: from 0.48 to 0.94, p-value for subgroup differences: 0.23, Fig C in S1 File; ORindirect: 0.76, 95% CI: from 0.48 to 1.21).

- Finally, a significantly higher percentage of RRMS with NEDA at 2-years was found in patients randomized to receive Natalizumab than those randomized to receive Fingolimod in the corresponding RCTs [8,23] (OR for Natalizumab: 7.42, 95%CI: from 4.66 to 11.81 vs OR for Fingolimod: 4.08, 95%CI: from 3.04 to 5.47, p-value for subgroup differences:0.03; ORindirect:1.82, 95% CI: from 1.05 to 3.15).

Overall and subgroup analyses in observational study data

- In the subsequent analysis of all available observational study data no significant difference ($p= 0.66$) in the 2-year ARR was found among Natalizumab and Fingolimod (SMD:-0.05, 95% CI: from -0.26 to 0.16; and OR: 0.92; 95%CI: from 0.64 to 1.34;).
- Similarly, no significant difference in the proportion of patients with disability progression was observed between RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod at both 1-year (OR: 1.37, 95% CI: from 0.95 to 1.98, pvalue = 0.10) and 2-years (OR: 1.08, 95% CI: from 0.77 to 1.52; p-value = 0.36)
- Finally, in another subgroup analysis patients treated with Natalizumab were found to have a significantly higher proportion of relapse-free patients at 2-years patients compared to those treated with Fingolimod (OR: 2.19, 95% CI: from 1.15 to 4.18, p-value = 0.02).
- However, this difference was marginally not significant during the first year (OR: 1.61, 95% CI: from 0.94 to 2.78, p-value = 0.09) and considerable heterogeneity was observed within studies for both the 1st and 2nd year ($I^2>80\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Indirect analyses of RCT data and head-to-head comparisons of observational findings indicate that NTZ may be more effective than FGD in terms of disease activity reduction in patients with RRMS. However, head-to-head RCTs are required to independently confirm this preliminary observation.

Mendelez-Torres GJ et al., 2018 [13].

Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages

Fragestellung

We systematically reviewed the comparative effectiveness of injectable beta-interferons (IFN- β) and glatiramer acetate (GA) on annualised relapse rate (ARR), progression and discontinuation due to adverse events (AEs) in RRMS, using evidence from within the drugs' recommended dosages.

MethodikPopulation:

- people diagnosed with RRMS

Intervention:

- injectable beta-interferons (IFN- β) and glatiramer acetate (GA)

Komparator:

- placebo or best supportive care without DMTs, or another of the interventions when used within indication

Endpunkte:

- relapse frequency, disease progression, and discontinuation due to adverse events, relapse rate, time to progression, or discontinuation due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- in January and February 2016. These update searches were limited by date to the beginning of 2012

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 24 primary studies
- 14 trials were placebo-controlled, the remaining 10 trials only compared active drugs against each other. One trial reported only adverse events data. The modal follow-up was 24 months.

Qualität der Studien:

- All studies that adequately detailed their method of randomization (n = 15, 63%) were appraised as being at low risk of bias in this domain. A similar number of studies (n = 15) were judged to be at low risk of bias from allocation concealment, though one study was classed as at high risk of bias in this domain. We judged that most studies were at high risk of bias in blinding of participants and personnel (n = 24, 83%) and blinding of outcome assessment (n = 18, 75%) due to a combination of injection site reactions in placebo-controlled trials and an open label design. Five studies (21%) were at high risk of bias from incomplete outcome data due to differential attrition between arms, and we believed that

four studies (17%) were at high risk of bias from selective reporting. Finally, most studies (n = 17, 71%) were at high risk of bias from other sources, generally stemming from industry sponsorship

Studienergebnisse:

- All drugs had a beneficial effect on ARR as compared to placebo, but not compared to each other, and findings were robust to sensitivity analysis.

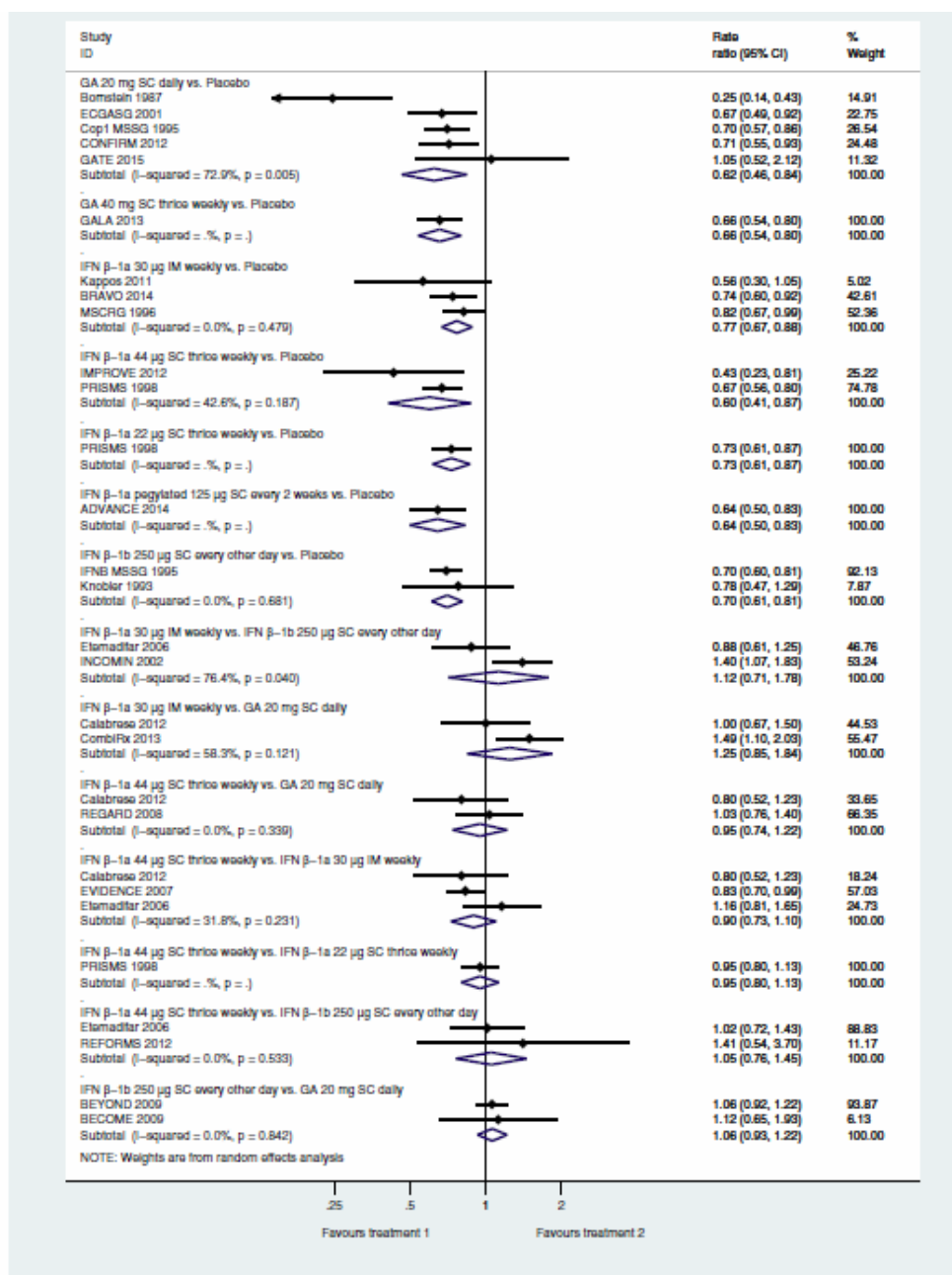


Fig. 2 Pairwise meta-analyses for annualised relapse rate. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous

Table 3 Network meta-analysis results for annualised relapse rate^a

Drug	SUCRA	GA 20 mg daily	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly	IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	IFN β-1b 250 µg SC every other day	IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	IFN β-1a 30 µg IM weekly	Placebo
GA 20 mg daily	0.77		1.01 (0.77, 1.33)	1.00 (0.80, 1.24)	0.97 (0.85, 1.10)	0.95 (0.86, 1.05)	0.91 (0.76, 1.08)	0.82 (0.73, 0.92)	0.65 (0.59, 0.72)
PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	0.73			0.98 (0.71, 1.35)	0.95 (0.72, 1.26)	0.94 (0.71, 1.23)	0.89 (0.66, 1.21)	0.81 (0.62, 1.06)	0.64 (0.50, 0.83)
GA 40 mg thrice weekly	0.70				0.97 (0.77, 1.22)	0.96 (0.77, 1.19)	0.91 (0.71, 1.17)	0.82 (0.66, 1.03)	0.66 (0.54, 0.80)
IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	0.64					0.99 (0.86, 1.13)	0.94 (0.80, 1.10)	0.85 (0.76, 0.95)	0.68 (0.60, 0.76)
IFN β-1b 250 µg SC every other day	0.56						0.95 (0.79, 1.14)	0.86 (0.76, 0.97)	0.69 (0.62, 0.76)
IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	0.43							0.91 (0.76, 1.08)	0.72 (0.61, 0.85)
IFN β-1a 30 µg IM weekly	0.18								0.80 (0.72, 0.88)
Placebo	0								
Test for inconsistency (χ^2 , df, p)		11.71, 11, 0.38							

^aFindings are expressed as rate ratio (RR) with 95% CI

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- We considered time to progression confirmed at 3 months and confirmed at 6 months in separate models; while both models suggested that the included drugs were effective, findings were not consistent between models.

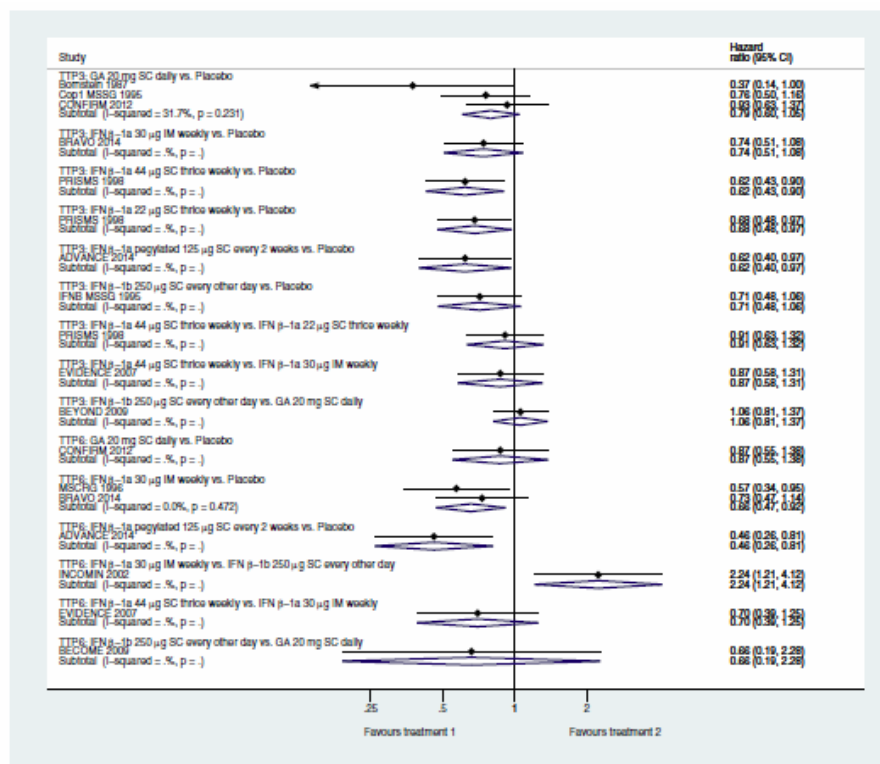
**Fig. 3** Pairwise meta-analyses for time to progression. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous; TTP3: time to progression confirmed at 3 months; TTP6: time to progression confirmed at 6 months

Table 4 Network meta-analysis results for time to progression^a

Time to progression confirmed at 3 months

Drug	SUCRA	IFN β -1a 44 μ g SC thrice weekly	PegIFN β -1a 125 μ g every 2 weeks	IFN β -1a 22 μ g SC thrice weekly	IFN β -1a 30 μ g IM weekly	GA 20 mg daily	IFN β -1b 250 μ g SC every other day	Placebo	GA 40 mg SC thrice weekly
IFN β -1a 44 μ g SC thrice weekly	0.77		1.01 (0.59, 1.74)	0.92 (0.65, 1.30)	0.86 (0.62, 1.19)	0.82 (0.56, 1.22)	0.81 (0.53, 1.22)	0.63 (0.46, 0.86)	Not included in this analysis
PegIFN β -1a 125 μ g every 2 weeks	0.75			0.91 (0.52, 1.59)	0.85 (0.49, 1.46)	0.81 (0.49, 1.34)	0.80 (0.47, 1.34)	0.62 (0.40, 0.97)	
IFN β -1a 22 μ g SC thrice weekly	0.62				0.94 (0.62, 1.42)	0.90 (0.59, 1.36)	0.88 (0.57, 1.36)	0.68 (0.49, 0.96)	
IFN β -1a 30 μ g IM weekly	0.5					0.96 (0.65, 1.42)	0.94 (0.62, 1.43)	0.73 (0.53, 1.00)*	
GA 20 mg daily	0.44						0.98 (0.78, 1.24)	0.76 (0.60, 0.97)	
IFN β -1b 250 μ g SC every other day	0.39							0.78 (0.59, 1.02)	
Placebo	0.02								
Test for inconsistency (χ^2 , df, p)		0.35, 2, 0.84							

Time to progression confirmed at 6 months

Drug	SUCRA	IFN β -1b 250 μ g SC every other day	PegIFN β -1a 125 μ g every 2 weeks	IFN β -1a 44 μ g SC thrice weekly	IFN β -1a 30 μ g IM weekly	GA 20 mg daily	Placebo	PegIFN β -1a 125 μ g every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly
IFN β -1b 250 μ g SC every other day	0.9		0.74 (0.32, 1.71)	0.71 (0.32, 1.60)	0.50 (0.29, 0.87)	0.42 (0.21, 0.83)	0.34 (0.18, 0.63)	Not included in this analysis	
PegIFN β -1a 125 μ g every 2 weeks	0.71			0.97 (0.40, 2.33)	0.68 (0.35, 1.31)	0.56 (0.28, 1.15)	0.46 (0.26, 0.81)		
IFN β -1a 44 μ g SC thrice weekly	0.7				0.70 (0.39, 1.25)	0.58 (0.27, 1.27)	0.47 (0.24, 0.93)		
IFN β -1a 30 μ g IM weekly	0.4					0.83 (0.49, 1.41)	0.68 (0.49, 0.94)		
GA 20 mg daily	0.25						0.82 (0.53, 1.26)		
Placebo	0.05								
Test for inconsistency (χ^2 , df, p)		0.77, 1, 0.38							

^aFindings are presented as HR (95% CI)

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- Discontinuation due to AEs did not appear to be different between drugs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analyses confirmed that IFN- β and GA reduce ARR and generally delay progression as defined in these trials. We found, however, that there was no clear 'winner' across outcomes, and our findings were qualified by the high risk of bias across studies, and the use of an impairment/mobility scale to measure disease progression. Future research should consider more relevant measures of disability and, given that most trials have been short-term, consider a longitudinal approach to comparative effectiveness.

Lucchetta RC et al., 2018 [12].

Disease- Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta- Analysis

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis of randomised clinical trials (RCTs) to provide evidence-based hierarchies of the efficacy and safety of all available DMTs for patients with RRMS.

Methodik

Population:

- adults diagnosed with RRMS

Intervention/Komparator:

- traditional DMTs compared with the recently developed DMTs (The searched DMT therapies alemtuzumab, azathioprine; cladribine; daclizumab; dimethyl fumarate; fingolimod; glatiramer acetate; interferon β -1a; interferon β -1b; pegylated interferon; natalizumab; ocrelizumab; rituximab; teriflunomide)

Endpunkte:

- annualised relapse rate (ARR), disability progression confirmed at 12 weeks (DPC12), disability progression confirmed at 24 weeks (DPC24), disability improvement confirmed at 12 weeks (DIC12), disability improvement confirmed at 24 weeks (DIC24), discontinuations due to adverse events (DAE) and change in QoL evaluated through Short Form-36 items or 12 items (SF-36 or SF-12)

Recherche/Suchzeitraum:

- in the PubMed and Scopus databases without any time limit or language restriction (updated in May 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 studies (29,150 participants)
- Eight studies included only treatment-naïve participants, and one study assessed only treatment-experienced patients; 16 studies included both treatment-naïve and treatment-experienced patients, and 15 articles did not report this information.
- 16 clinical trials comparing active therapies (head-to-head trials), 14 comparing different doses of DMT and 10 evaluating the active treatment against placebo.
- No study evaluating azathioprine or rituximab fulfilled the inclusion criteria and could be included in the systematic review.

Qualität der Studien:

- The outcomes more frequently associated with 'low risk of bias' were disability improvement and disability progression confirmed at 12 weeks; 'some concerns' appear more frequently in disability progression confirmed at 24 weeks, whereas 'high risk' was associated with QoL and ARR outcomes. The two domains more frequently scored as 'high risk of bias' were measurement of the outcome (due to the lack of masking of the assessors) and domain referring to missing outcome data.

Studienergebnisse:

- The most effective therapies for the outcome of annualized relapse rate were alemtuzumab (96% probability), natalizumab (96%) and ocrelizumab (85%), compared with all other therapies (hazard ratio versus placebo, 0.31, 0.31 and 0.37, respectively; $p < 0.05$ for all comparisons) (high-quality evidence). However, no significant differences among these three therapies were found.

Discontinuation due to adverse events revealed similarity across all therapies, except for alemtuzumab, which showed less discontinuation when compared with interferon-1a intramuscular (relative risk 0.37; $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

High-quality evidence shows that alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab present the highest efficacy among DMTs, and other meta-analyses are required to evaluate the frequency of adverse events to better understand the safety profile of these therapies. Based on efficacy profile, guidelines should consider a three-category classification (i.e. high, intermediate and low efficacy). Specific studies should be conducted for a more precise selection of therapies for more aggressive RRMS conditions.

Signori A et al., 2016 [20].

Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to quantitatively summarize by a meta-analysis the long-term impact of immunomodulatory drugs (Interferon-Beta (IFN- β) or Glatiramer Acetate (GA)) in relapsing-remitting (RR) MS patients.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention/Komparator:

- Interferon-Beta (IFN- β or Glatiramer Acetate (GA))

Endpunkte:

- effect on progression to a sustained EDSS score of 6 or to the Secondary Progressive (SP) phase

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessment of study quality of observational studies was done according to a modified version of the Newcastle-Ottawa scale and the GRACE checklist

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 observational studies and 4 long-term extension of RCT including a total of 13,238 patients were selected for the analysis.
- All the studies evaluated the effect of IFN or GA vs no treatment; in the observational studies the control group was represented by contemporary untreated patients (6 studies), historical untreated patients (2 studies), patients with a delayed start of treatment or low exposure to treatment. One study had two (both contemporary and historical) control groups; one study compared the EDSS accumulation before and after the treatment start.
- In the extensions of RCT the experimental group was treated with different preparations of IFN- β while the control group was the one originally randomized to placebo; since after the study completion all the placebo patients were switched to IFN- β , in RCT extensions the comparison was between a delayed vs an immediate IFN- β treatment start.

Qualität der Studien:

- The quality was overall good, especially in the statistical methods to account for differences between treatments groups. On the other hand, blinded evaluations or procedures for an objective assessment of outcomes were missing in all the examined observational studies.

Studienergebnisse:

- All studies but two reported a consistent effect of immunomodulatory treatment on long-term disease progression; the pooled effect on progression to EDSS 6 or SP was significant ($p < 0.001$) when tested by the non-parametric test.
- The quantitative estimate of the treatment effect in reducing progression to EDSS 6 in the subset of studies reporting this outcome was HR pooled=0.49 (95% CI: 0.34–0.69), $p < 0.001$.

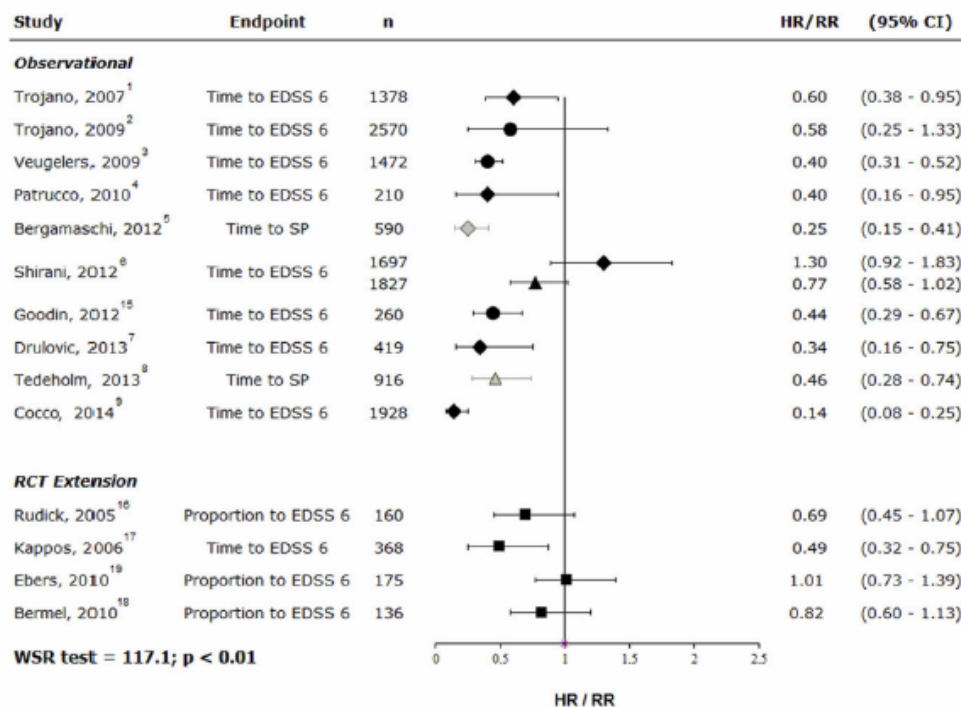


Fig. 2 – Forest plot of evidence from all studies stratified according to the study design.

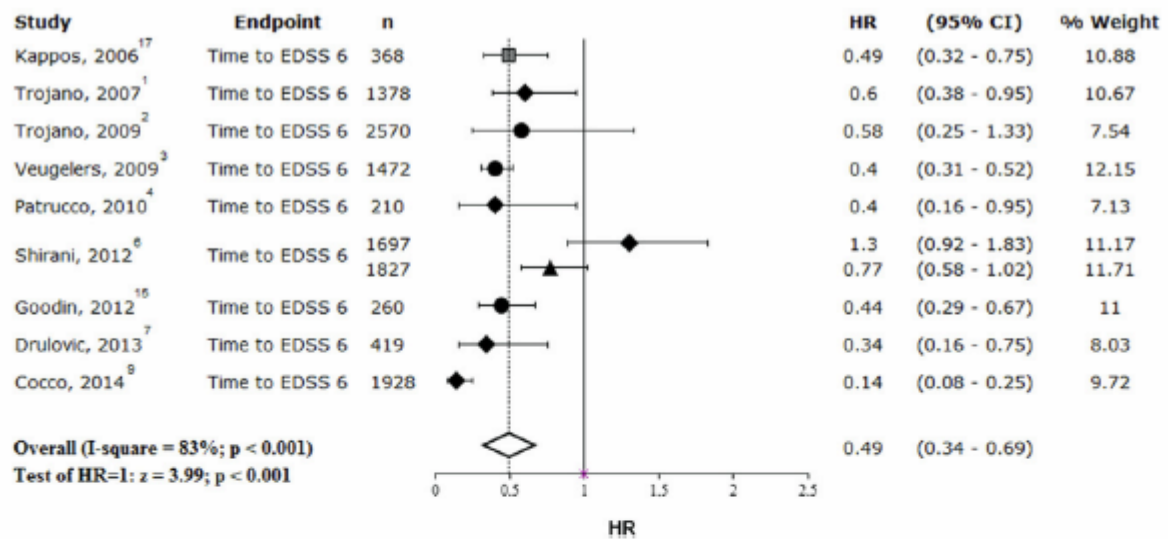


Fig. 3. – Forest plot for meta-analysis of Time to EDSS 6.

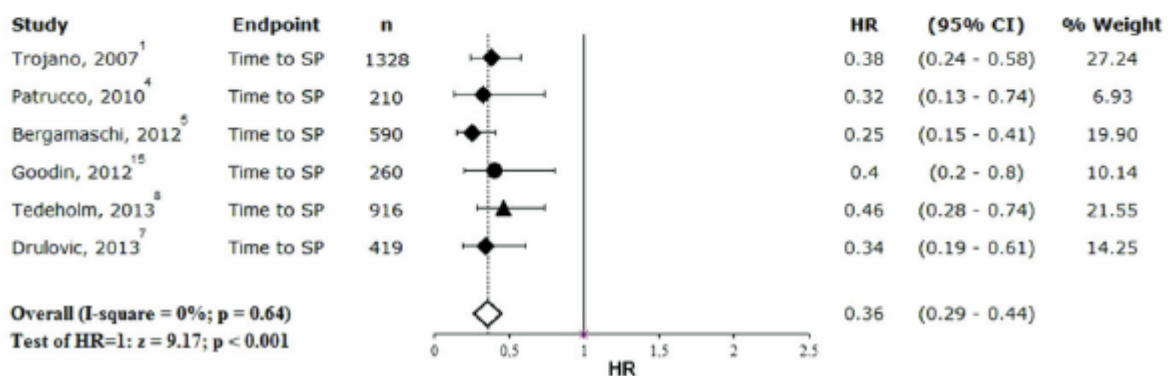


Fig. 4. – Forest plot for meta-analysis of Time to SP.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in an era when head to head observational studies comparing new with established therapies start to be published, it would be useful to have a complete picture of the long term effect of injectable immunomodulatory therapies, that are now the new standard of care to refer to for the assessment of the efficacy of emerging therapies.

3.4 Leitlinien

Montalban X et al., 2018 [14].

European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop an evidence-based clinical practice guideline for the pharmacological treatment of people with MS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline has been developed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology and following the updated EAN recommendations.

Clinical questions were formulated in Patients–Intervention–Comparator–Outcome (PICO) format and outcomes were prioritized.

The quality of evidence was rated into four categories according to the risk of bias. The recommendations with assigned strength (strong and weak) were formulated based on the quality of evidence and the risk-benefit balance. Consensus between the panelists was reached by use of the modified nominal group technique.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to December 2015

Recommendations

In patients with RRMS and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

- Offer early treatment with DMDs to patients with active RRMS as defined by clinical relapses and/or MRI activity (active lesions–contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually). Also includes CIS fulfilling current diagnostic criteria for MS. (strong)
- For active RRMS, choosing between the wide range of available drugs (interferon beta-1b, interferon beta-1a -sc, im-, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab) from the modestly effective to the highly efficacious, will depend on the following factors, in discussion with the patient:
 - o Patient characteristics and comorbidities;
 - o Disease severity/activity;
 - o Drug safety profile;
 - o Accessibility of the drug.(consensus statement)
- Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active **secondary-progressive MS** taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability profile of these drugs. (weak)

- Consider treatment with mitoxantrone for patients with **active secondary-progressive MS** taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active **secondary-progressive MS**. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary-progressive MS. (weak)

Treatment strategy if inadequate treatment response: In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and evidence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6/12 months), what is the benefit of switching between interferon and glatiramer acetate versus moving to more efficacious drugs?

- Offer a more efficacious drug to patients treated with interferon or glatiramer acetate who show evidence of disease activity assessed as recommended in questions 4–5 of this guideline.

(strong)

- When deciding on which drug to switch to, in consultation with the patient, consider the following factors:
 - o Patient characteristics and comorbidities;
 - o Drug safety profile;
 - o Disease severity/activity.

(consensus statement)

(...)

- When treatment with a highly efficacious drug is stopped, either due to inefficacy or safety concerns, consider starting another highly efficacious drug. When starting the new drug, take into account the following factors:
 - o disease activity (clinical and MRI), the greater the activity, the higher the urgency to start new treatment;
 - o half life and biological activity of the previous drug;
 - o the potential for resumed disease activity or even rebound (particularly with natalizumab).
 - o (consensus statement)
- In treatment decisions, consider the possibility of resumed disease activity or even rebound when stopping treatment, particularly with natalizumab. (weak)

Long-term Treatment

- Consider continuing a DMD if a patient is stable (clinically and on MRI) and shows no safety or tolerability issues. (weak)

Rae-Grant A et al., 2018 [15,16,17].

American Academy of Neurology (AAN)

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop recommendations for disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

A multidisciplinary panel developed DMT recommendations, integrating findings from a systematic review; followed an Institute of Medicine–compliant process to ensure transparency and patient engagement; and developed modified Delphi consensus–based recommendations concerning starting, switching, and stopping DMTs pertinent to people with relapsing remitting MS, secondary progressive MS, primary progressive MS, and clinically isolated syndromes of demyelination. Recommendations were supported by structured rationales, integrating evidence from one or more sources: systematic review, related evidence (evidence not from the systematic review), principles of care, and inference from evidence.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search of MEDLINE, CENTRAL, and EMBASE published from database inception to November 2016

LoE/GoR

Therapeutic scheme

Class I

A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent between treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

The following are also required:

- a. concealed allocation
- b. no more than 2 primary outcomes specified
- c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
- d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required*:
 - i. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority.
 - ii. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose, and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective).
 - iii. The inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment.
 - iv. The interpretation of the study results is based upon a per-protocol analysis that accounts for dropouts or crossovers.
- f. For crossover trials, both period and carryover effects examined and statistical adjustments performed, if appropriate

Class II

An RCT of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). (Alternatively, a randomized crossover trial missing 1 of the following 2 characteristics: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) All relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class III

All other controlled trials (including studies with external controls such as well-defined natural history controls). (Alternatively, a crossover trial missing both of the following 2 criteria: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) A description of major confounding differences between treatment groups that could affect outcome.** Outcome assessment is masked, objective, or performed by someone who is not a member of the treatment team.

Class IV

Studies that (1) did not include patients with the disease, (2) did not include patients receiving different interventions, (3) had undefined or unaccepted interventions or outcomes measures, or (4) had no measures of effectiveness or statistical precision presented or calculable.

*Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any 1 of the 3 is missing, the class is automatically downgraded to Class III.

**Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Recommendations

Starting therapy

- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).
- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- Clinicians should offer ocrelizumab to people with PPMS who are likely to benefit from this therapy unless there are risks of treatment that outweigh the benefits (Level B).

Switching DMT

- Clinicians should discuss switching from one DMT to another in people with MS who have been using a DMT long enough for the treatment to take full effect and are adherent to their therapy when they experience 1 or more relapses, 2 or more unequivocally new MRI-detected lesions, or increased disability on examination, over a 1-year period of using a DMT (Level B).
- Clinicians should evaluate the degree of disease activity, adherence, AE profiles, and mechanism of action of DMTs when switching DMTs in people with MS with breakthrough disease activity during DMT use (Level B).
- Clinicians should discuss a change to noninjectable or less frequently injectable DMTs in people with MS who report intolerable discomfort with the injections or in those who report injection fatigue on injectable DMTs (Level B).

- Clinicians should inquire about medication AEs with people with MS who are taking a DMT and attempt to manage these AEs, as appropriate (Level B).
- Clinicians should discuss a medication switch with people with MS for whom these AEs negatively influence adherence (Level B).
- Clinicians should discuss switching DMT or reducing dosage or frequency (where there are data on different doses [e.g., interferons, teriflunomide, azathioprine]) when there are persistent laboratory abnormalities (Level B).
- Clinicians should counsel people with MS considering natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, and dimethyl fumarate about the PML risk associated with these agents (Level B).
- Clinicians should discuss switching to a DMT with a lower PML risk with people with MS taking natalizumab who are or become JCV antibody-positive, especially with an index of above 0.9 while on therapy (Level B).
- Clinicians should counsel that new DMTs without long-term safety data have an undefined risk of malignancy and infection for people with MS starting or using new DMTs (Level B).
- If a patient with MS develops a malignancy while using a DMT, clinicians should promptly discuss switching to an alternate DMT, especially for people with MS using azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, or dimethyl fumarate (Level B).
- People with MS with serious infections potentially linked to their DMT should switch DMTs (does not pertain to PML management in people with MS using DMT) (Level B).
- Clinicians should check for natalizumab antibodies in people with MS who have infusion reactions before subsequent infusions, or in people with MS who experience breakthrough disease activity with natalizumab use (Level B).
- Clinicians should switch DMTs in people with MS who have persistent natalizumab antibodies (Level B).
- Physicians and people with MS choosing to switch from natalizumab to fingolimod should initiate treatment within 8–12 weeks after natalizumab discontinuation (for reasons other than pregnancy or pregnancy planning) to diminish the return of disease activity (Level B).

Stopping DMT

- In people with RRMS who are stable on DMT and want to discontinue therapy, clinicians should counsel people regarding the need for ongoing follow-up and periodic reevaluation of the decision to discontinue DMT (Level B).
- Clinicians should advocate that people with MS who are stable (that is, no relapses, no disability progression, stable imaging) on DMT should continue their current DMT unless the patient and physician decide a trial off therapy is warranted (Level B).
- Clinicians should assess the likelihood of future relapse in individuals with **SPMS** by assessing patient age, disease duration, relapse history, and MRI-detected activity (e.g., frequency, severity, time since most recent relapse or gadolinium-enhanced lesion) (Level B).
- Clinicians may advise discontinuation of DMT in people with **SPMS** who do not have ongoing relapses (or gadolinium enhanced lesions on MRI activity) and have not been ambulatory (EDSS 7 or greater) for at least 2 years (Level C).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2018) am 16.10.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 OR #2
4	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Oct 2013 to Oct 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.10.2018

#	Suchfrage
1	"multiple sclerosis/therapy"[MeSH Terms]
2	multiple scleros*[Title]
3	((ms[Title] OR rms[Title] OR rrms[Title]) OR spms[Title])
4	multiple scleros*[Title/Abstract]
5	(((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherap*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract] OR pharmacotherap*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract]) OR ((#2) OR (#3 AND #4))
6	(#2) OR (#3 AND #4)
7	(#1) OR (#5 AND #6)
8	(((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
9	(#7 AND #8)
10	(#9) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.10.2018

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
2	multiple scleros*[Title/Abstract]
3	(#1 OR #2)

4	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
5	(#3 AND #4)
6	(#5) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf.

9. **He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al.** Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(3):Cd009882. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>.
10. **Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al.** Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017;7(3):e013430.
11. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>.
12. **Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al.** Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32(9):813-826.
13. **Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al.** Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol* 2018;18(1):162.
14. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
15. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):789-800.
16. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):777-788.
17. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [online]. Minneapolis (USA): American Academy of Neurology; 2018. [Zugriff: 17.10.2018]. URL: https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/WNL/A/WNL_2018_04_19_RAEGRANT_NEUROLOGY2017835181R1_SDC3.pdf.
18. **Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR.** Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011203. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>.
19. **Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL.** Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(8):1361-1371.
20. **Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP.** Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:57-63.

21. **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al.** A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. PLoS One 2015;10(6):e0127960.
22. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(9):Cd011381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>.
23. **Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al.** The efficacy of natalizumab versus fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic Review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials. PLoS One 2016;11(9):e0163296.
24. **Xu M, Lu X, Fang J, Zhu X, Wang J.** The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Neurosci 2016;33:28-31.
25. **Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2018;25:322-328.
26. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(4):Cd011076. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>.
27. **Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(11):Cd010968. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>.

